

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-93562

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)4月12日

C 07 C 91/15  
 A 61 K 31/13  
           31/215  
           31/66  
           31/665  
           31/70  
 C 07 C 93/22  
           103/38

ADU

7457-4H

7431-4C

7431-4C

7457-4H

A-8519-4H※審査請求 未請求 発明の数 1 (全51頁)

⑭ 発明の名称 スフィンゴシン誘導体

⑯ 特 願 昭62-252276

⑰ 出 願 昭62(1987)10月5日

⑱ 発 明 者 杉 本 裕 彦 大阪府吹田市千里山西2-1-40-206  
 ⑱ 発 明 者 菅 原 民 雄 兵庫県三田市武庫が丘2-9-12  
 ⑱ 発 明 者 牧 野 逸 男 兵庫県神戸市須磨区東白川台3-6-4  
 ⑱ 発 明 者 佐 藤 孝 三 郎 兵庫県西宮市甲子園網引町5-15  
 ⑱ 発 明 者 成 定 昌 幸 大阪府茨木市鮎川3-24-5  
 ⑲ 出 願 人 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 潮田 雄一

最終頁に続く

## 明 細 書

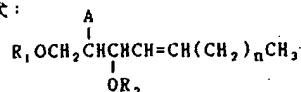
されうる式(I)で示される化合物に関する。

## 1. 発明の名称

スフィンゴシン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

式:



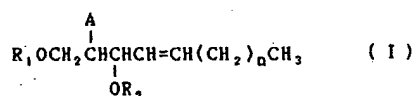
[ 式中、R<sub>1</sub>は水素、アシル、グリコシルまたはリン酸エステル残基；R<sub>2</sub>は水素、アシルまたはグリコシル；Aは置換されていてもよいアミノまたはアジドをそれぞれ表わし、nは10以上14以下の整数を表わす（ただし、公知物質に相当するものは除く） ] で示される化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の分野

本発明は、スフィンゴシン誘導体に関する。さらに詳しくは、医薬品の分野で抗癌剤として使用

式



[ 式中、R<sub>1</sub>は水素、アシル、グリコシルまたはリン酸エステル残基；R<sub>2</sub>は水素、アシルまたはグリコシル；Aは置換されていてもよいアミノまたはアジドをそれぞれ表わし、nは10以上14以下の整数を表わす（ただし、公知物質に相当するものは除く） ]

## 従来の技術

スフィンゴシンは、動物性スフィンゴ脂質に最も豊富に見出されるもので、二重結合を1個有するC<sub>24</sub>長鎖塩基である。一般的なスフィンゴ脂質として、スフィンゴシンに脂肪酸が結合したセラミドに、さらに糖が1ないし数種グリコシド結合

したスフィンゴ糖脂質とリン酸と塩基(コリン・エタノールアミン)が結合したスフィンゴリン脂質などがある。これらのスフィンゴ脂質の生理的意義は、不明な点が多いが、最近の研究によれば、細胞増殖調節、相互識別などの機能、レセプター機能、発生・分化の問題、神経機能または感染および細胞の悪性化などにおいて重要な役割を果たしているものと考えられてきている。

特開昭61-12695には、腫瘍マーカーもしくは分化誘導能を持つ細胞のマーカーとしての用途が開示されている。特開昭61-227531には、ガングリオシド誘導体が抗腫瘍活性を有すると開示されている。また特開昭62-39597には、ある種のスフィンゴシン誘導体が傷もしくは潰瘍の治療に有効であることが開示されている。

#### 発明が解決しようとする問題点

これまで各種の抗癌剤が開発されてきたが、副作用の問題などで十分に満足できるものはまだ開発されていない。このため全ての癌に効果があり

かつ副作用のない抗癌剤の開発が望まれていた。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、式(1)で示される化学的に修飾されたスフィンゴシン誘導体が優れた抗癌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本明細書において有する各種語句の定義は、以下の通りである。

「アシル」とは、 $C_1 \sim C_{11}$ の直鎖状または分岐状のアルカノイル、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、アラキドイル、ペヘノイルもしくはテトラコサノイルなどまたはベンゾイルなどのアロイルを意味する。

「グリコシル」とは、 $\beta$ -D-ガラクトピラノシル、4-O-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\beta$ -D-グルコピラノシルなどもしくは5-アセタミド-2,3,5-トリデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニョロピラノソノイル(N-アセチルノイラミノシル)などのシ

アロシルまたはそれらのヒドロキシがアセチル、ピバロイルもしくはベンゾイルなどのアシルで保護されているものを意味する。

「リン酸エステル残基」とは、2-トリメチルアンモニウムエチルホスホリルまたは2-トリエチルアンモニウムエチルホスホリルなどを意味する。

アミノの置換基としては、低級アルキル、低級アルキルスルホニルまたはヒドロキシ、アセタミド、アミノもしくは二重結合を有してもよいアシル、置換カルバモイルまたは置換チオカルバモイルなどを挙げることができる。

「低級アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルなどを意味する。

「低級アルキルスルホニル」とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはプロピルスルホニルなどを意味する。

「ヒドロキシアセタミドもしくはアミノで置換されているもよいアシル」とは、グリコロイル、

アミノアセチル、アセタミドアセチル、2-アセタミドプロピオニル、2-アセタミド-3-カルバモイルプロピオニルなどを意味する。

「二重結合を有してもよいアシル」とは、オレオイル、リノレオイル、テトラコセノイルなどを意味する。

「置換カルバモイル」とは、アシル、アリールまたは置換アルキルで置換されているカルバモイルを意味し、例えば、ベンゾイルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-クロロエチルカルバモイルなどを挙げることができる。

「置換チオカルバモイル」とは、上記置換カルバモイルに相当するものを意味し、例えば、ベンゾイルチオカルバモイル、フェニルチオカルバモイル、2-クロロエチルチオカルバモイルなどを挙げることができる。

式(1)において、好ましい「 $R_1$ 」とは、水素、アセチル、ピバロイルもしくはベンゾイルなどのアシル、 $\beta$ -D-ガラクトピラノシル、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガ

ラクトビラノシル、4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシル、2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシルなどもしくは5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノソノイル(N-アセチルノイラミノシル)、5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロビラノソノイルなどのシアロシルなどのグリコシルまたは2-トリメチルアンモニウムエチルホスホリルなどのリン酸エステル残基などを意味する。好ましい「R<sub>1</sub>」とは、水素、アセチル、ピペロイルもしくはベンゾイルなどのアシルまたは4-O-( $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -D-グルコビラノシルもしくは2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)- $\beta$ -

D-グルコビラノシルなどのグリコシルを意味する。好ましい「A」とは、アミノ、メチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセタミド、プロピオニルアミノ、バレリルアミノ、テトラコサノイルアミノ、15-テトラコセノイルアミノ、グリコロイルアミノ、2-ヒドロキシステアロイルアミノ、12-ヒドロキシステアロイルアミノ、アミノアセタミド、N-アセチルグリシルアミノ、2-アセタミドプロピオニルアミノ、2-アセタミド-3-カルバモイルプロピオニルアミノ、2-クロロエチルウレイド、フェニルウレイド、ベンゾイルウレイドもしくはフェニルチオウレイドなどの置換アミノまたはアジドを意味する。好ましい「n」は、10, 12または14である。

式(I)の化合物の出発物質として用いる2-アミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-オクタデセンは、イー・ジェイ・レイスト(E. J. Reist)ら、ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 第35巻、4127

頁、1987年記載の方法またはデイ・シャピロ(D. Shapiro)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 第80巻、1194頁、1958年記載の方法に従って製造することができる。2-アミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-ヘキサデセンおよび2-アミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-エイコセンは、上記文献記載の方法におけるウィッチヒ反応の段階で、イミドとしてそれぞれドデカニリデントリフェニルホスホランおよびヘキサデカニリデントリフェニルホスホランを用いることにより製造できる。また、アミノが保護されている2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-オクタデセンは、アール・エッチ・ボウチン(R. H. Boutin)ら、ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 第51巻、5320頁、1986年に記載されている方法で製造できる。2-アジド-1, 3-ジヒドロキシ-4-オクタデセンおよび5-アジド-2-フェニル-4-ペンタデセニル-

1, 3-ジオキサンは、アール・アール・シュミット(R. R. Schmidt)ら、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters), 第27巻、481頁、1986年の方法により製造できる。

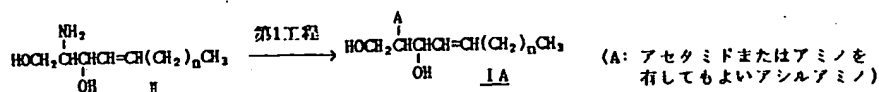
出発物質として、光学活性体のスフィンゴシンを用いると、D体もしくはL体の本発明化合物が光学的に活性な形で得られる。出発物質として、ラセミ体のスフィンゴシンを用いると、一般にラセミ体としてまた、光学活性の糖またはアシルを縮合させる場合は、ジアステレオマーの混合物として本発明化合物が得られる。後者の場合には、それらのジアステレオマーを、必要に応じて、ある工程で分割して光学活性とすることもできる。

本発明化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

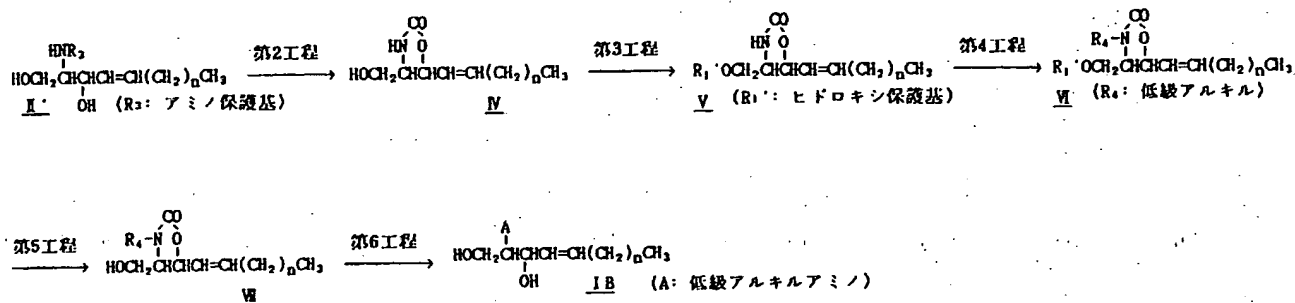
(以下余白)

## 反応工程式1

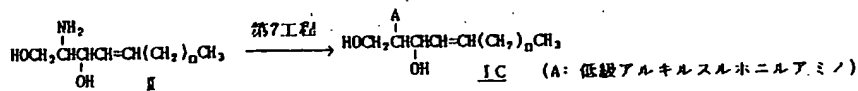
## 1) アシル誘導体の製造



## 2) N-アルキル誘導体の製造

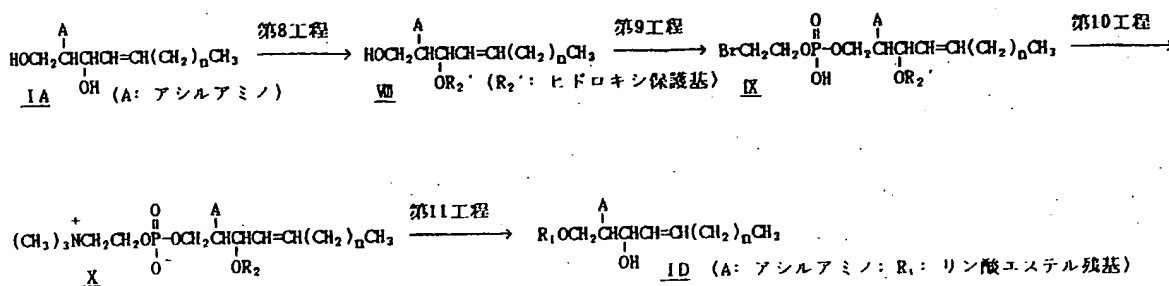


## 3) N-アルキルスルホニル誘導体



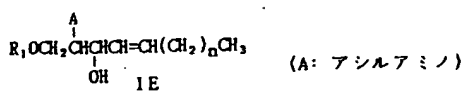
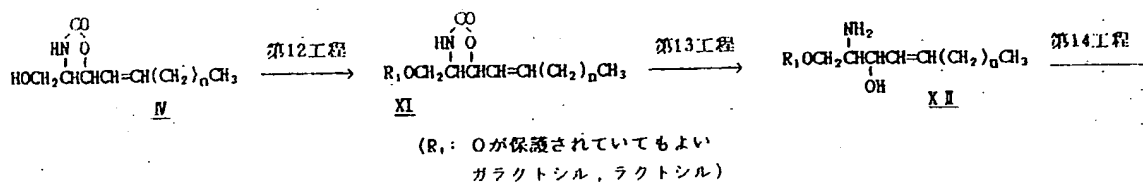
## 反応工程式2

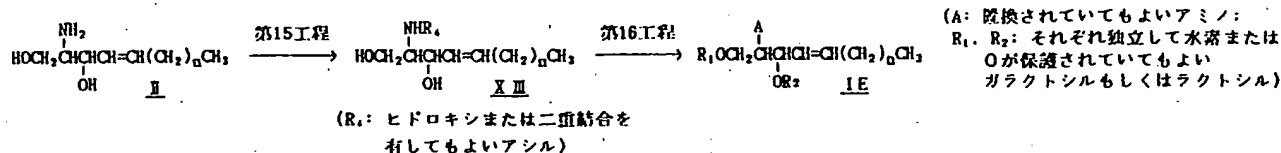
## 4) N-アシルスフィンゴシンの1-O-ホスファティデルコリンエステル



## 5) ガラクドピラノシドおよびラクトシド誘導体

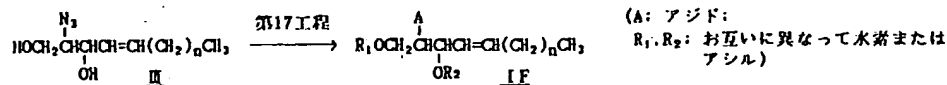
## 方法A



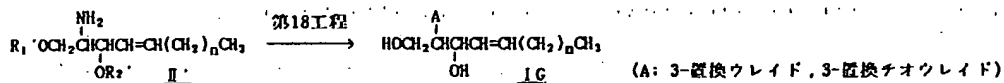
反応工程式3  
方法B

## 6) スフィンゴシン誘導体の製造

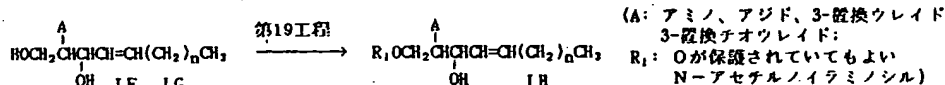
## ① アジド誘導体



## ② N-置換カルバモイルまたはチオカルバモイル誘導体



## ③ シアル酸誘導体



## (第1工程)

本工程は、化合物IIのアミノをアシル化して本発明化合物の中のアシル誘導体IAを得る工程である。

これらの基の導入は、相当するカルボン酸、酸無水物または酸塩化物を作用させることによって行なわれる。

使用するカルボン酸として、ヒドロキシ、アミノもしくはカルバモイルまたはそれらの保護体(例えば、tert-ブトキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ)で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>11</sub>のアルカン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、ステアリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、アセチルグリコール酸、アミノ酢酸、tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸、アセタミド酢酸、2-アセタミドプロピオン酸または2-アセタミド-2-カルバモイルプロピオン酸などを挙げることができる。使用する酸無水物としては、無水酢酸またはプロピオン酸無水物などを、酸塩化物としては、上記カルボン酸の塩

化物を挙げることができる。

反応は、ペプチド形成反応、例えば、酸塩化物法、アジド法、混合酸無水物法、カルボジイミド法または活性エステル法などの常法に従って行なうとよい。カルボジイミド法でアシル化を行なう場合には、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドを用いるとよい。

酸無水物を用いてアシル化する場合には、アルコール系(例えば、メタノール、エタノールなど)の溶媒中反応を行なえばよい。

## (第2工程)

本工程は、化合物IIを塩基存在下、環化させて環状カルバメートIVを得る工程である。

塩基として、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム、ナトリウムtert-ブチレート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはナトリウムメトキシドなどを用いるとよい。溶媒は、用いる試薬の性質に応じて、ジメチルホルムアミド、エーテル系のジオキサン、グライム、ジグライム、アルコール系のメタノール、エタノール

ールなどを用いればよい。

反応は、室温または加熱下、数十分から数時間で行なうことができる。

#### (第3工程)

本工程は、化合物Ⅲのヒドロキシを保護する工程である。

反応は、常法に従って化合物Ⅲを保護基を形成する化合物と接触させることによって行なわれる。保護基を形成する化合物としては、例えば、シリル化合物(ヘキサメチルジシラザン、tert-ブチルジメチルシリルクロライド、tert-ブチルジフェニルシリルクロライドなど)、アルコキシもしくはアラルキルオキシ置換アルキルハライド化合物(メトキシメチルクロライド、tert-ブトキシメチルクロライド、2-メトキシエトキシメチルクロライド、ベンジルオキシメチルクロライドなど)、不飽和エーテル類(メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテルなど)、置換アルキルハライド化合物(アリルブロマイド、トリフェニルメチルクロライドなど)またはアシル化合物

してもよい。

#### (第4工程)

本工程は、化合物ⅣをN-アルキル化して化合物Ⅴを得る工程である。

アルキル化剤として、ハロゲン化アルキル、例えば、塩化メチル、臭化メチルまたはヨウ化メチルなどを用いるとよい。

反応は、酸化銀、炭酸銀またはシアン化第二水銀など存在下に、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、室温で数時間で行なうことができる。

別法として、ホルムアルデヒド-ギ酸を用いる方法またはアセトアルデヒド-水素化シアンホウ素ナトリウムを用いる方法などがある。

#### (第5工程)

本工程は、化合物Ⅴのヒドロキシ保護基を除去して化合物Ⅵを得る工程である。

反応は、除去する保護基の性質に応じて、加水分解、還元などの常法により行なわれる。

シリル保護基を除去する反応は、必要に応じて、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酢

(無水酢酸、アセチルクロライド、ジバロイルクロライド、ベンゾイルクロライドなど)を挙げるることができる。シリル化合物またはアルコキシもしくはアラルキルオキシ置換アルキルハライドを使用する場合には、反応はピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾールなどの塩基存在下行なうとよい。不飽和エーテル類を使用する場合には、反応は少量の鉱酸(塩酸、臭化水素酸など)または有機酸(ピクリン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)存在下で行なうとよい。アシル化合物またはアルキルハライド化合物を使用する場合には、反応は、ピリジンもしくはトリエチルアミンなどの塩基または塩化亜鉛、塩酸、硫酸、過塩素酸などの酸存在下、行なうとよい。

これらの反応に用いる溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどを単独または混合

酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸または無機酸などを触媒として用い、溶媒としてアルコール系のメタノール、エタノール、エーテル系のエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはアセトニトリル、水などを用い室温または加熱下、数十分から数時間で行なうことができる。

置換アルキル保護基を除去する反応は、酸加水分解または三フッ化ホウ素エーテラートなどのルイス酸との処理により行なうことができる。

アルコキシもしくはアラルキルオキシ置換アルキル保護基を除去する反応は、酸加水分解により行なうことができる。

アシル保護基を除去する反応は、塩基を用いた加水分解により行なうことができる。加水分解に用いる酸としては、無機酸例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸などまたは有機酸例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸などを挙げるることができる。塩基としては、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物またはそれに対応する炭酸塩もしくは炭酸水素塩または水酸化アンモニウムなどあるいは有機塩基、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドなどの金属のアルコキシドもしくはフェノキシド、メチルアミン、エチルアミン、N、N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどのアルキルアミンを挙げることができる。

加水分解は、冷却ないし加温下、アルコール系のメタノール、エタノール、プロパノールなど、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタンなどまたはジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水などの溶媒中に行なうとよい。酸または塩基が液状の場合は、それ自体を溶媒として使用することもできる。

(以下余白)

#### (第7工程)

本工程は、化合物Ⅱから本発明化合物のN-アルカンシルホニル誘導体 I C を得る工程である。

スルホニル化剤として、メチルスルホニルクロライド、エチルスルホニルクロライドなど所望の置換基を有する置換スルホン酸ハロゲン化物を用いるとよい。

溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アルコール系のメタノール、エタノール、芳香族系のベンゼンまたは水などを必要に応じて混合して用いるとよい。

反応は、塩基例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基存在下、室温で数十分から数時間反応させるとよい。

#### (第8工程)

本工程は、化合物 I A の3位のヒドロキシを保

#### (第6工程)

本工程は、化合物Ⅲを加水分解して本発明化合物の中のN-アルキル誘導体 I B に導く工程である。

加水分解は、第5工程に記載した方法に従って行なえばよい。

本工程では、加水分解に伴って脱炭酸も起こり、N-アルキル誘導体 I B を得ることができる。

(以下余白)

護する工程である。

本工程は、一旦両方のヒドロキシを保護した後、1位の保護基を選択的に脱保護することにより行なわれる。

1級ヒドロキシを選択的に保護するものとして、tert-ブチルジフェニルまたはトリフェニルメチルなどがある。3位のヒドロキシ保護基は、1位に付けたものと性質が異なるもの、例えば、アセチル、ベンゾイルなどのアシルが好ましい。

保護反応または脱保護反応は、それぞれ第3工程または第5工程に従って行なうとよい。

#### (第9工程)

本工程は、化合物Ⅳをリン酸化して、化合物Ⅴを得る工程である。

リン酸化剤として、β-プロモエチルホスホリルジクロライドを用いるとよい。

本工程は、化合物Ⅴに例えば、n-ブチルリチウム、水素化ナトリウムまたはナトリウムアミドなどの塩基を作用させて、金属アルコキシドにしたのち、リン酸化剤を加えて縮合させて中間体を

得、この中間体を加水分解することにより行なうことができる。

中間体を得る反応は、エーテル系のジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどの無水溶媒中、室温ないしは冷却下、数十分から数時間で行なうことができる。

加水分解には、塩基触媒として、ピリジンもしくはトリエチルアミンなどの有機塩基または炭酸ナトリウムもしくは炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いるとよい。

#### (第10工程)

本工程は、化合物Ⅷのハロゲンをトリアルキルアミンで置換する工程である。

トリアルキルアミンとして、トリメチルアミンまたはトリエチルアミンなどを用いるとよい。

溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルムまたはジクロロメタン、アルコール系のメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたはジメチルスルホキシドなどを混合して用いるとよい。

で保護されているもの、例えば、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミドもしくは2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルトリクロロアセトイミデートまたは2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\alpha$ -D-グルコピラノシルクロライドもしくは2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)- $\alpha$ -D-グルコピラノシルトリクロロアセトイミデートなどを挙げることができる。

糖供与体として、ハロゲン化物を用いる場合には、反応は、酸化銀、炭酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸銀、過塩素酸銀、シアン化第二水銀、臭化水銀および/またはモレキュラーシーブス、スルホン酸カルシウム(Drierite)などの乾燥剤存在下に行なえばよい。

溶媒として、塩素化炭化水素系のジクロロメタ

ン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、芳香族のベンゼン、エーテル系のエーテル、ジオキサンまたはニトロメタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを用いるとよい。

#### (第11工程)

本工程は、化合物Ⅸのヒドロキシ保護基を除去して、本発明化合物のなかのリン酸誘導体IDを得る。

反応は、触媒として、ナトリウムメトキシドなどの有機塩基または水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いて、アルコール系のメタノール、エタノールなどの溶媒中、室温にて数時間で行なうことができる。

#### (第12工程)

本工程は、化合物Ⅹに糖を縮合させ化合物XIを得る工程である。

糖供与体として、 $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルまたは4-O- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルハライドまたはO-トリクロロもしくはO-トリフルオロアセトイミデートのヒドロキシが1位のものを除き、アシル(例えば、アセチル、ピバロイル、ベンゾイルなど)

ン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、芳香族のベンゼン、エーテル系のエーテル、ジオキサンまたはニトロメタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを用いるとよい。

反応は、室温にて、数十分から数時間で行なうことができる。

糖供与体として、イミデートを用いる場合には、反応はルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素エーテラートまたはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートなど)および/またはモレキュラーシーブス存在下に行なえばよい。

溶媒として、炭化水素系のヘキサンまたは塩素化炭化水素系のジクロロメタン、クロロホルムなどを用いるとよい。

反応は、冷却下ないしは室温にて、数十分から数時間で行なうことができる。

#### (第13工程)

本工程は、化合物XIのヒドロキシ保護基を除去する工程である。

反応は、第5工程記載の加水分解反応に従って



行なうとよい。本反応により環状カルバメートも同時に加水分解および脱炭酸させる。

(第14工程)

本工程は、化合物XIIのアミノをアシル化して本発明化合物のなかのガラクトピラノシドまたはラクトシド誘導体IEを得る工程である。

本工程は、第1工程に従って行なうとよい。

(第15工程)

本工程は、化合物IIのアミノをアシル化して化合物XIIIを得る工程である。

これらの基の導入は、相当するアルカン酸、酸無水物または酸塩化物を作用させることによって行なわれる。

使用するカルボン酸として、 $\alpha$ 位にヒドロキシを有するかまたはシス配置に一個または2個の二重結合を有してもよい $C_{12}$ ~ $C_{24}$ アルカン酸、例えば、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキジン酸、ベヘン酸、テトラコサン酸、シス-15-テトラコセン酸(ネルボン酸)、2-ヒドロキシテトラコ

フィン、水素化アルミニウムリチウム、トリエチルアミン-硫化水素、トリエチルアミン-メルカプタンを挙げることができる。溶媒としては、アルコール系のメタノール、エタノールまたはエーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを挙げることができる。反応は、室温ないしは加熱下、数時間で行なうことができる。また本工程は、白金、パラジウムなどの触媒を用いた接触還元により行なうこともできる。

また、1,3-ジオールがイソプロピリデン、ベンジリデン、メチレンまたはエチリデンによって保護されている場合には、塩酸、硫酸などの鉱酸またはトリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を用いて、常法に従って加水分解することにより脱保護するとよい。

(第16工程)

本工程は、化合物XIIIに、糖を縮合させて化合物XIVを得る工程である。本工程は、第12工程に従って反応を行なうとよい。

グリコシル化に先立って、1位ヒドロキシまた

サン酸(セレブロン酸)、2-ヒドロキシ-15-テトラコセン酸または2-ヒドロキシ-17-テトラコセン酸などを挙げるができる。

酸無水物または酸塩化物としては、上記カルボン酸に対応するもの、例えば、リグノセリン酸無水物、ネルボン酸無水物もしくはセレブロン酸無水物またはリグノセリン酸クロライド、ネルボン酸クロライドもしくはセレブロン酸クロライドなどを挙げるができる。

反応は、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒中、室温にて行なうことができる。必要に応じて、ビリジン、トリエチルアミンまたは4-ジメチルアミノビリジンなどの塩基存在下行なうとよい。また、アシル化剤として、カルボン酸を使用する場合には、2-クロロ-N-メチルビリジニウムアイオダイドまたはトリ-n-ブチルアミンなどを用いるとよい。

出発物質として、アジドジオキサンを用いる場合には、アシル化に先立ち、アジドをアミンに還元するとよい。還元剤として、トリフェニルホス

は3位ヒドロキシを以下のように保護して糖受容体として用いてもよい。

化合物XIIIの1-ヒドロキシのみにグリコシル化を行ないたい場合は、1位、2位のヒドロキシにそれぞれ性質の違う保護基をつけ、1位のヒドロキシ保護基を選択的に脱保護したものを糖受容体として用いるとよい。(例えば、1位をトリフェニルメチルまたはtert-ブチルジフェニルシリルで保護した場合には、3位をアセチルまたはベンゾイルなどで保護する。)グリコシル化を3-ヒドロキシのみに行ないたい場合には、糖受容体として1位のヒドロキシを保護したものをいれればよい。1位および3位ヒドロキシの両方にグリコシド化を行ないたいときには、化合物XIIIの1位と3位のヒドロキシを両方とも保護していない状態でグリコシル化する方法と、3位のヒドロキシを保護して1位のヒドロキシのみをグリコシル化した後、3位にヒドロキシ保護基をはずし、3位のヒドロキシをグリコシル化する方法がある。

ヒドロキシの保護または脱保護反応は、それぞ

れ第3工程、第5工程に従って反応を行なえばよい。

また、R<sub>1</sub>のヒドロキシが保護されている場合には、グリコシル化の後、脱保護するとよい。  
必要に応じて、糖のヒドロキシ保護基を除去してもよい。

反応は、塩基触媒を用いた加水分解によって行なうことができる。反応は、第5工程記載の加水分解の方法に従って行なうとよい。

本工程により、本発明化合物の中のガラクトシド誘導体またはラクトシド誘導体I-Eを得ることができる。

(第17工程)

本工程は、化合物Ⅲの3位ヒドロキシをアシル化する工程である。

本工程はまず、1位のヒドロキシに、トリフェニルメチルなどの置換アルキルまたはtert-ブチルジメチルシリルもしくはtert-ブチルジフェニルシリルなどの保護基を導入してから、3位のヒドロキシに、アセチル、ピバロイルまたはベンゾ

フェニルイソシアネートなどの置換アルキル、アラルキルまたはアリールイソシアネートを挙げる  
ことができる。用いるイソチオシアネートとして、2-クロロエチルイソチオシアネート、ベンゾイルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネートなどの置換アルキル、アラルキルまたはアリールイソチオシアネートを挙げる  
ことができる。

溶媒として、塩素化炭化水素系のクロロホルム、ジクロロメタン、芳香族系のベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、エーテル系のジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはアセトンなどの不活性溶媒を用いるとよい。

反応は、冷却下ないしは室温で、数十分から数時間で行なうことができる。

(第19工程)

本工程は、アジド誘導体I-Fまたは尿素誘導体I-Gに糖を縮合させ、得られる化合物のアセチルを除去する工程である。

糖供与体として、2-クロロシアル酸低級アル

イルなどのアシルを導入する。次にこの化合物の1位のヒドロキシ保護基を除去することによりおこなわれる。本工程における保護および脱保護反応は、それぞれ第3工程および第5工程に従って行なうとよい。

本工程により、本発明化合物のアジド誘導体のI-Fのなかの1位がアシル化されたものおよび3位がアシル化されたものを得ることができる。

(第18工程)

本工程は、化合物Ⅱを本発明化合物のなかの尿素誘導体I-Gに変える工程である。

本工程は、化合物Ⅱに所望の置換基を有するイソシアネートまたはイソチオシアネートを付加させた後、得られる化合物からヒドロキシ保護基を除去することにより行なわれる。

ヒドロキシ保護基の脱保護反応は、第5工程または第15工程記載の方法に従って行なうとよい。

用いるイソシアネートとして、2-クロロエチルイソシアネート、ベンゾイルイソシアネート、

キルエステルのヒドロキシがアセチルで保護されているもの、例えば、5-アセタミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-2-クロロ-2,3,5-トリデオキシ-β-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノソン酸メチルエステルまたはエチルエステルなどを用いるとよい。

グリコシル化反応は、第12工程に従って行なうとよい。

糖受容体として、アジド誘導体を用いた場合には、必要に応じて、第15工程に記載した方法によりアジドをアミンに還元してもよい。

また必要に応じて、ヒドロキシ保護基(アセチル)は、第5工程に従って除去してもよい。

本工程により、本発明化合物のなかのシアル酸誘導体I-Hを得ることができる。

出発物質がラセミ体である場合には、適当な工程で光学分割法の常法、例えば、ジアステレオマーを経由する方法などにより分割すればよい。

分割剤として、(R,R)-酒石酸もしくはそ

の誘導体であるジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルイル酒石酸またはマンデル酸などの酸もしくはその誘導体である(S)-O-アセチルマンデル酸などの酸を用いる。ラセミ体のヒドロキシと上記酸とエステル結合させて、ジアステレオマー混合物を得、結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分割するとよい。

反応工程式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、Aはそれぞれ前記と同義である。

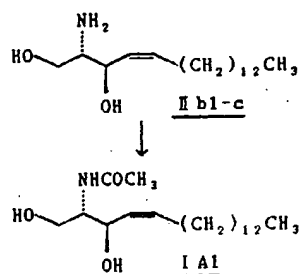
「 $R_1$ 」または「 $R_2$ 」は、ヒドロキシ保護基、例えば、アセチル、ヒバロイル、ベンゾイルなどのアシル、tert-ブチルジフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリルなどのシリルまたはトリフェニルメチルなどの置換アルキルを意味する。

「 $R_2$ 」はアミノ保護基、例えば、ベンゾイルオキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニルを意味する。

「 $R_1$ 」は低級アルキル、保護されていてもよいヒドロキシもしくは二重結合を有してもよいアシルを意味する。

#### 実施例 1

(2S, 3R)-2-アセタミド-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン IAI



化合物 II bl-c [ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー (J. Org. Chem.), 第 35 巻、4127 頁、1970 年記載の化合物] 2.0 g (6.678 ミリモル) を無水メタノール 200 ml に溶解する。無水酢酸 3.1 ml (33.39 ミリモル) を加え、室温に 30 分間放置する。反応混合物を減圧下濃縮乾固する。得られる残渣をメタ

以下に参考例、実施例および物理恒数を示し、さらに詳しく本発明の態様を明らかにするが、本発明の範囲がこれに限定されるものではない。

参考例または実施例において使用されている各種記号の定義は、以下のとおりである。

Me: メチル、

Ph: フェニル、

t-Bu: tert-ブチル、

Ac: アセチル、

$\Sigma$ : tert-ブチルジフェニルシリル

また、波線は  $\alpha$  もしくは  $\beta$  配置またはそれらの混合物を表わす。

(以下余白)

ノールおよびトルエン混液に溶解し、再び濃縮乾固する。得られる結晶性残渣を石油エーテルで洗浄すると化合物 IAI、2.08 g (収率 90%) が得られる。

mp. 57.5 ~ 58.5 °C.

$[\alpha]_D^{25}$  -18.5° (23°C, c 0.714, CHCl<sub>3</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1665.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 5.7-5.2 (2H, m, -CH=CH-), 1.97 (3H, s, NAc), 0.88 (3H, t, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>3</sub>として)

計算値(%): C 70.33, H 11.51, N 4.10,

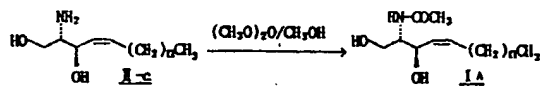
実測値(%): C 70.11, H 11.49, N 4.08.

#### 実施例 2 ~ 4

実施例 1 と同様に反応を行ない第 1 表に示す化合物を得る。

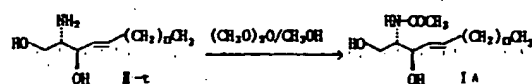
(以下余白)

第1表(1)



実施例 番号	化合物 番号	n	収率 (%)	融点 [°C]	[α] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
2	IA2	10	95	52.5 ~ 53.5	-39.8° [(24°C, c 0.782, CHCl <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> OH (1:1))]	(KBr) 3400, 3330, 1654, 1540, 1324	(CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) 5.73-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.3-1.7 (2H, m, =CH-CH <sub>2</sub> -), 1.98(3H, s, NAc), 0.87(3H, t, J=6Hz, CH <sub>3</sub> )	(C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>2</sub> ) C 68.96, H 11.25, N 4.47, C 68.80, H 11.19, N 4.52
3	IA3	14	73.2	68- 69	-40.8° (23°C, c 0.605, CH <sub>3</sub> OH)	(KBr) 3400, 3340, 1652, 1541, 1470	(CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) 5.77-5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.3-1.9 (2H, m, =CH-CH <sub>2</sub> -), 1.97(3H, s, NAc), 0.87(3H, t, J=6Hz, CH <sub>3</sub> )	(C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> NO <sub>2</sub> ·0.7H <sub>2</sub> O) C 69.13, H 11.71, N 3.67, C 69.03, H 11.43, N 3.72

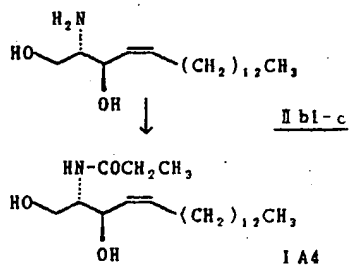
第1表(2)



実施例 番号	化合物 番号	n	収率 (%)	性状	[α] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
4	IA12	12	85	白色 粉末	-4.9° (26°C, c 0.873, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 1665	(CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) 6.30-5.35(2H, m, -CH=CH-), 4.20 (1H, t, J=6Hz, CH(O)), 4.1-3.6 (3H, m, -CH(N)-, CH <sub>3</sub> OH), 2.03(3H, s, NAc), 0.93(3H, t, J=6Hz, CH <sub>3</sub> )	(C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> NO <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O) C 67.48, H 11.50, N 3.94, C 67.57, H 11.00, N 3.93

## 実施例5

(2S, 3R)-2-n-プロパノイルアミノ  
-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセ  
ン IA4



n-プロピオン酸 0.07 ml (0.918 ミ  
リモル) および N-ヒドロキシ-5-ノルボル  
ネン-2, 3-ジカルボキシイミド 165 mg (0.918 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン  
2.5 ml に溶解する。この溶液にジシクロヘキ  
シルジカルボイミド、189 mg を加え、室温で

1 時間攪拌する。析出した不溶物を濾去すると N  
-(n-プロパノイルオキシ)-5-ノルボルネ  
ン-2, 3-ジカルボキシイミドを含む濾液を得  
る。この濾液を化合物 II b1-c、250 mg (0.835 ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (3  
ml) 溶液に加え、室温でさらに、20 時間攪拌  
する。反応液を減圧下濃縮乾固した後、得られた  
残渣をクロロホルム-メタノール (20:1) を  
溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィーで精製すると化合物 IA4、225 mg (収率  
75.8%) が得られる。

mp. 76~77°C.

[α]<sub>D</sub> -19.5° (22.5°C, c 0.672, CHCl<sub>3</sub>).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3400, 3300, 1645, 1542, 1466.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD (1:1)): δ ppm 5.73-5.23  
(2H, m, -CH=CH-), 2.23(2H, q, J=7.5Hz,  
COCH<sub>2</sub>), 2.10(2H, m, =CHCH<sub>2</sub>), 1.12(3H, t,  
J=7.5Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>).

(以下余白)

元素分析( $C_{11}H_{19}NO_2 \cdot 0.1H_2O$ として)

計算値(%): C 70.52, H 11.62, N 3.92.

実測値(%): C 70.49, H 11.65, N 3.94.

実施例 6 ~ 11

実施例 5 と同様にして、対応する N-(アシルオキシ)-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドを製造する。それを化合物 II b1-c と実施例 5 と同様に反応させ、化合物 IA を得る。

結果を第 2 表に示す。

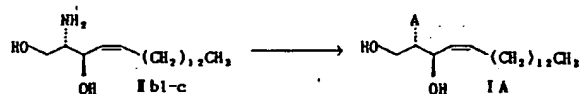
(以下余白)

第 2 表(1)



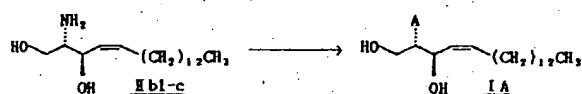
実施例号	化合物番号	R <sub>1</sub>	収率(%)	融点[°C] 性状	[α] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
6	IA5	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	94.3	70~71	-16.0° (22.5°C, c 1.159, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 3380, 3300, 1645, 1542, 1465	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD(1:1)] 5.77-5.27(2H, m, -CH=CH-), 2.4-1.9(4H, m, -COCH <sub>2</sub> -, =CH-CH <sub>2</sub> -), 0.7-1.0 (6H, m, 2×-CH <sub>3</sub> )	(C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> として) C 72.01, H 11.62, N 3.65, C 71.89, H 11.89, N 3.74.
7	IA6	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{17}\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ OH	55.1	白色 粉末	-8.3° (23°C, c 0.736, CHCl <sub>3</sub> )	(CHCl <sub>3</sub> ) 3620, 3460, 1655, 1505, 1467	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD(1:1)] 5.80-5.27(2H, m, -CH=CH-),	(C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> NO <sub>2</sub> として) C 73.16, H 12.28, N 2.37, C 73.25, H 12.23, N 1.91.
8	IA8	$(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	79.5	87.5 ~ 88.5	-3.9° (24.5°C, c 0.566, CHCl <sub>3</sub> )	(CHCl <sub>3</sub> ) 3420, 1705, 1675, 1500	[CDCl <sub>3</sub> ] 7.1(1H, NH), 5.30-5.80 (3H, m, -CH=CH-, -CH(O)-), 4.63(1H, m, -CH(N)-), 2.30 -1.90(2H, m, -CH <sub>2</sub> CH=), 1.45 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.30 (22H, m, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> NO <sub>2</sub> として) C 65.75, H 10.60, N 6.14, C 65.74, H 10.60, N 6.20.

第2表(2)



実施例号	化合物番号	R <sub>1</sub>	収率 (%)	融点 [°C] 性状	[α] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
9	IA9	$  \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH} \end{array}  $	41	136~137	-6.2° (24°C, c 0.371, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 3400, 3300, 1670, 1650, 1560	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD (1:1)] 5.80~5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.03(3H, s, NAc), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> として) C 66.29, H 10.62, N 7.03, C 66.02, H 10.44, N 7.08
10	IA10	$  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_2\text{CHCH} \\   \\ \text{NHCOCH}_3 \end{array}  $	63.1	白色粉末	-7.6° (23°C, c 0.844, CHCl <sub>3</sub> )	(KBr) 3400, 3290, 1640, 1550	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.77~5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.00(3H, s, NAc), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ・0.1H <sub>2</sub> Oとして) C 66.66, H 10.75, N 6.76, C 66.61, H 10.65, N 6.88
11	IA11	$  \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHCH} \\   \\ \text{NHCOCH}_3 \end{array}  $	58.2	167~170 半融	-13.7° (23°C, c 0.489, CHCl <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub> OH (1:1))	(KBr) 3400, 3330, 1650, 1628, 1573, 1535	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.77~5.23(2H, m, -CH=CH-), 2.00(3H, s, NAc), 0.90(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> として) C 63.26, H 9.96, N 9.22, C 63.56, H 10.03, N 9.38

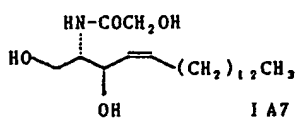
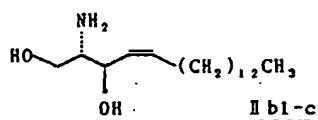
第2表(3)



実施例号	化合物番号	R <sub>1</sub>	収率 (%)	融点 [°C] 性状	[α] <sub>D</sub>	IR [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR [δ ppm]	元素分析(分子式として) 計算値(%) 実測値(%)
12	IA7	$  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{HOCH}_2\text{CH} \end{array}  $	70	78~80	-39.5° (25°C, c 0.529, CH <sub>3</sub> OH)	(KBr) 1635	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.73~5.20(2H, m, -CH=CH-), 3.5~4.1(6H, m), 2.4~1.8(2H, m, -CH <sub>2</sub> CH=), 1.3(22H, m, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ・0.2H <sub>2</sub> Oとして) C 66.53, H 11.00, N 3.88, C 66.42, H 10.80, N 4.16
13	IA8	$  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH} \end{array}  $	90	90~94 半融	-20.9° (23°C, c 0.368, CHCl <sub>3</sub> , -CH <sub>3</sub> OH (10:1))	(KBr) 3360, 3300, 1667, 1655, 1567	[CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD] 5.80~5.23(2H, m, -CH=CH-), 0.9(3H, t, J=6Hz, -CH <sub>3</sub> )	(C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ・0.5H <sub>2</sub> O・0.2H <sub>2</sub> Oとして) C 64.48, H 10.67, N 7.16, C 64.19, H 10.65, N 7.48

## 実施例 12

(2S, 3R)-2-グリコリルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン  
IA7



2-アセチルグリコール酸 71 mg (0.6 ミリモル) および N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド 108 mg (0.6 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 3 ml に溶解する。この溶液にジシクロヘキシルカルボジイミドに 4 mg (0.6 ミリモル) を加え、室

温で 30 分間攪拌する。析出した不溶物を濾去すると、N-(2-アセチルグリコリルオキシ)-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドを含む濾液を得る。この濾液を化合物 II b1-c、150 mg (0.5 ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に加え、室温で 3.5 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固すると残渣、331 mg が得られる。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (2S, 3R)-2-(2-アセチルグリコリル)アミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン 175 mg (収率 81%) が得られる。上記化合物を無水メタノール 10 ml に溶解した後、1 M ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 0.1 ml を加え、室温で 45 分間放置する。反応液にイオン交換樹脂アンバーライト IR-120B (H<sup>+</sup>) を加えて中和する。樹脂を濾去し、メタノールで洗浄する。濾液および洗液を合わせ、減圧下溶媒を留去すると残渣 179 mg が得られる。残渣を酢酸エチルおよび n-ヘキサン混液から結晶化する。

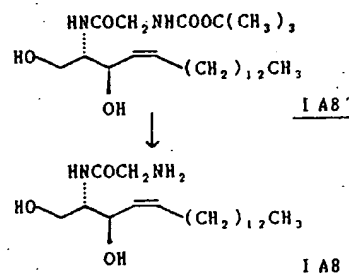
と化合物 IA7、105 mg (収率 70%) が得られる。

化合物 IA7 の物理恒数は、第 2 表に示す。

(以下余白)

実施例 13

(2S, 3R)-2-グリシルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン  
IA8



実施例 8 で得た化合物 IA8' 278 mg (0.608 ミリモル) のジクロロメタン溶液 7 ml に、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液をジクロロメタンで希釈した後、2 M 水酸化ナトリウムおよび水で順次洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下

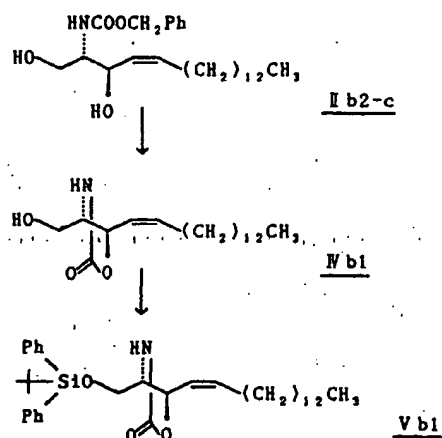
溶媒留去すると残渣177mgが得られる。残渣をメタノールおよびエーテル混液から結晶化すると化合物 IA8、102mgが得られる。

化合物 IA8の物理恒数は、第2表に示す。

(以下余白)

#### 参考例1

(2S, 3R)-2, 3-N, O-カルボニル-1-O-(tert-ブチルジフェニルシリル)-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン Vb1



文献記載の方法 [アール・エイッチ・ボウフィンら (R.H. Boufin et al.) ジャーナル・オブ・ザ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第51巻、5320頁、1986年] で合成した (2S, 3R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン II b2-c 2.0g (4.51ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解した後、窒素気流下で水冷する。この溶液に50%水素化ナトリウム221mg (4.61ミリモル) を加え、水素の発生が終わるまで攪拌する。次いで、反応混合物を油浴中、50℃に1時間加熱する。冷後、反応液を大量の水水中に注ぎ、析出した生成物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去すると残渣1.4gが得られる。残渣を精製する事なくジメチルホルムアミド5mlに溶解した後、イミダゾール753mg (11.0ミリモル) およびtert-ブチルクロロジフェニルシラン1.43ml (5.5ミリモル) を加え室温に48時間

放置する。反応液を大量の水に注いだ後、生成物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。えられた残渣を、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 Vb1、1.3g (収率50%) が得られる。

#### シロップ

$[\alpha]_D -37.2^\circ$  (25℃, c 1.525, CHCl<sub>3</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3460, 1760, 1112.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.8~7.3(10H, m, 芳香族系水素), 5.97(1H, s, NH, CD<sub>3</sub>OD処理で消失), 5.80~5.23(3H, m, -CH=CH-, -CH(O)-), 4.0~3.5(3H, m, -CH(N)-, -CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph), 1.03(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87(3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>NO<sub>2</sub>Siとして)

計算値(%) C 74.55, H 9.47, N 2.40,

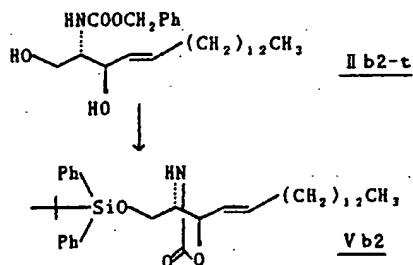
実測値(%) C 74.66, H 9.76, N 2.30.

(以下余白)



## 参考例 2

(2S, 3R)-2, 3-N, O-カルボニル  
-1-O-(tert-ブチルジフェニルシリル)  
-1, 3-ジヒドロキシ-4-トランス-オク  
タデセン V b2



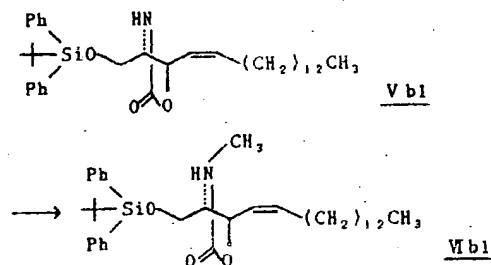
化合物 II b2-t (ジャーナル・オブ・ザ・オルガ  
ニック・ケミストリー 記載) を参考例 1 と同様に  
反応させ、化合物 V b2 を得る。

シロップ

$[\alpha]_D -6.0^\circ$  (25°C, c 1.045, CHCl<sub>3</sub>)

## 参考例 3

(2S, 3R)-2-メチルアミノ-2, 3-  
N, O-カルボニル-1-O-(tert-ブチ  
ルジフェニルシリル)-1, 3-ジヒドロキシ-  
4-シス-オクタデセン VI b1



化合物 V b1、1.647 g (2.92 ミリモル)  
をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解する。  
この溶液にヨウ化メチル 0.73 ml (11.6  
8 ミリモル) および酸化銀 1.35 g (5.84  
ミリモル) を加え、室温で 48 時間攪拌する。不

IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3460, 1760, 1114.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.8~7.3(10H, m, 芳香  
族系水素), 6.03~5.30(3H, m, -CH=CH-, NH),  
5.00(1H, t, J=7.5Hz, -CH(O)-), 3.80(1H, m,  
-CH(N)-), 3.60(2H, d, -CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph),  
1.03(9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (3H, t, J=6Hz,  
-CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>2</sub>Siとして)

計算値(%) C 74.55, H 9.47, N 2.48.

実測値(%) C 74.26, H 9.45, N 2.47.

(以下余白)

溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を酢酸  
エチルで希釈する。酢酸エチル溶液を水洗し、硫  
酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去すると残渣  
1.4 g が得られる。残渣をn-ヘキサン-酢酸  
エチル(3:1)を溶出溶媒とするローバーカラ  
ムクロマトグラフィーで精製すると化合物 VI b1、  
1.09 g (収率 65%) が得られる。

シロップ

$[\alpha]_D -26.3^\circ$  (22°C, c 1.173, CHCl<sub>3</sub>)

IR(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1750, 1112.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.90~7.23(10H, m, 芳  
香族系水素), 5.87~5.17(3H, m, -CH=CH-,  
-CH(O)-), 3.83~3.50(3H, m,  
-CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph, -CH(N)-), 2.78(3H, s,  
N-CH<sub>3</sub>), 1.03(9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (3H, t,  
J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析(C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>2</sub>Siとして)

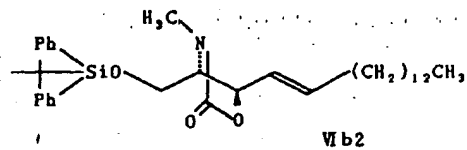
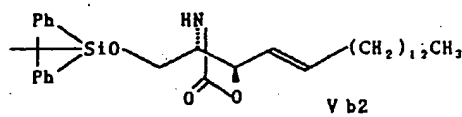
計算値(%) C 74.81, H 9.59, N 2.42.

実測値(%) C 74.32, H 9.53, N 2.48.

(以下余白)

## 参考例 4

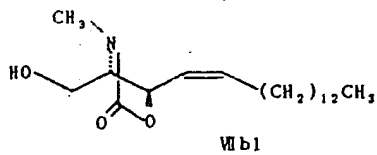
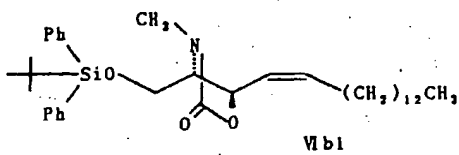
(2S, 3R)-2-メチルアミノ-2, 3-  
N, O-カルボニル-1-O-tert-ブチルジフ  
エニルシリル-1, 3-ジヒドロキシ-4-ト  
ラノス-オクタデセン Vb2



化合物 Vb2 (520 mg) を参考例 3 の場合と同  
様にしてヨウ化メチルおよび酸化銀で N-メチル  
化すると化合物 VIb2、404 mg (収率 75.8%)

## 参考例 5

(2S, 3R)-2-アミノメチル-2, 3-  
N, O-カルボニル-1, 3-ジヒドロキシ-4-  
シス-オクタデセン VIb1



化合物 VIb1、500 mg (0.865 ミリモル)  
を無水テトラヒドロフラン 50 ml に溶解する。こ  
の溶液に 1 M テトラ-*n*-ブチルアンモニウム

が得られる。シロップ。

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80~7.20 (10H,  
m, 芳香族性水素), 6.03~5.48 (2H, m,  
-CH=CH-), 4.88 (1H, t, J=7.5 Hz, -CH(O)-),  
3.90~3.43 (3H, m, -CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph),  
-CH(N)-), 2.75 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 1.07 (9H, s,  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (3H, t, J=6 Hz, -CH<sub>3</sub>).

(以下余白)

フロライド-テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml  
) を加え、室温に 30 分間放置する。反応液を減  
圧下濃縮乾固する。得られた残渣を *n*-ヘキサ  
ン-酢酸エチル (1:1) を溶出溶媒とするシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合  
物 VIb1、194 mg (収率 66%) が得られる。

mp. 73-74°C.

[α]<sub>D</sub> -21.9° (22°C, c 0.604, CHCl<sub>3</sub>).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3450, 1740, 1720.

<sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.97~5.50 (2H, m,  
-CH=CH-), 5.33 (1H, t, J=7.5 Hz, -CH(O)-),  
4.0~3.57 (3H, m, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(N)-), 2.93 (3H,  
s, N-CH<sub>3</sub>), 2.47 (br. 1H, OH), 0.87 (3H, t,  
J=6 Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析: (C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として)

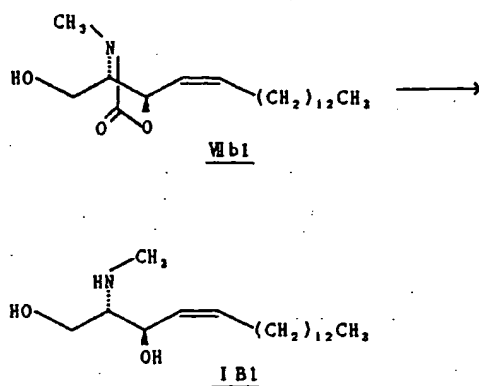
計算値(%): C 70.75, H 10.99, N 4.13.

実測値(%): C 70.66, H 10.95, N 4.19.

(以下余白)

## 実施例 14

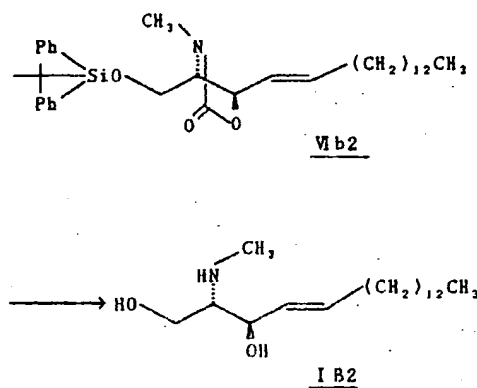
(2S, 3R)-2-メチルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン IB1



化合物 VIb1, 475 mg (0.82 ミリモル) を 2 M 水酸化ナトリウム、20 ml および 95% エタノール 10 ml の混液に加え、油浴上 80°C で 2 時間加熱攪拌する。冷後、反応液の pH 値を希塩酸を加えて弱アルカリ性 (~10) とした後、大量の水水中に注ぐ。析出した生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾

## 実施例 15

(2S, 3R)-2-メチルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-トランス-オクタデセン IB2



化合物 VIb2, 400 mg (0.692 ミリモル) を 2 M 水酸化ナトリウム 11 ml および エタノール 11 ml 混液と油浴上 80°C に 5 時間加熱攪拌する。冷後、反応液の pH 値を、希塩酸を加える事により弱アルカリ性 (~9) とした後、大量の水水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機

層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をクロロホルム-メタノール-水 (7:3:1, 下層) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 IB1, 251 mg (収率 97.6%) が得られた。

mp 32-34°C.

$[\alpha]_D -10.8^\circ (21^\circ\text{C}, c 0.424, \text{CHCl}_3)$ .

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3290, 1461, 1078, 1005.

$^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz,  $\text{CHCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  (1:1)): 5.77-

5.27 (2H, m,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 3.68 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,

$-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.45 (3H, s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 0.87 (3H, t,

$-\text{CH}_3$ ).

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値 (%): C 72.36, H 12.53, N 4.44.

実測値 (%): C 72.42, H 12.49, N 4.64.

(以下余白)

層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すると残渣 307 mg が得られる。残渣をアセトニトリル-酢酸-水 (15:1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた酢酸塩をクロロホルムおよびメタノール混液に溶解した後、イオン交換樹脂アンバーライト IRA-400(OH-) を加えて 30 分間攪拌する。樹脂を濾去し、メタノールで洗浄する。濾液および洗液を合し、減圧下濃縮乾燥すると化合物 IB2, 121 mg (収率 55.8%) が得られた。

mp 58.5-59.5°C.

$[\alpha]_D -1.8^\circ (20^\circ\text{C}, c 0.740, \text{CHCl}_3)$ .

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3320, 3280, 1465.

$^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ): 5.60-5.3

(2H, m,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 4.23 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,

$-\text{CH}(\text{OH})-$ ), 3.70 (d, 2H,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ),

2.43 (3H, s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ).

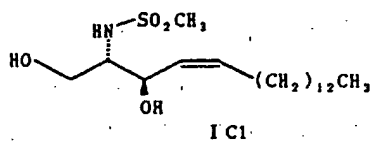
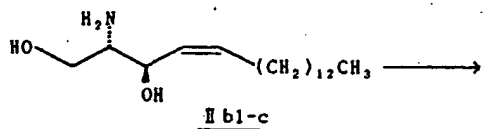
元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値 (%): C 69.97, H 12.36, N 4.30.

実測値 (%): C 69.73, H 11.88, N 4.19.

## 実施例 16

(2S, 3R)-2-メタンスルホニルアミノ-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン I C1



化合物 IIb1-c, 400 mg (1.335 ミリモル) および炭酸カリウム 738 mg (5.34 ミリモル) のジクロロメタン 15 ml および精製水 10 ml 溶液に、メタンスルホン酸クロライド 0.2 ml (2.67 ミリモル) を加え、室温で 1 時間 30 分間激しく攪拌する。反応混合物を水水中に注ぎ有

機層を分離する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去すると残渣 459 mg が得られる。残渣をクロロホルム-メタノール (30:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 I C1, 198 mg (収率 39.2%) が得られる。白色粉末。

$[\alpha]_D -12.5^\circ (24^\circ\text{C}, c 1.237, \text{CHCl}_3)$ .

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ : 3610, 3520, 3380, 1465,

1425, 1405, 1330, 1150.

<sup>1</sup>H-NMR. (90MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD (1:1)): 5.80~

5.27 (2H, m, -CH=CH-), 3.70 (2H, d, J=6Hz,

-CH<sub>2</sub>OH), 3.03 (3H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (3H, t,

J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析: (C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>3</sub>S として)

計算値(X): C 60.44, H 10.41, N 3.71,

S 8.49,

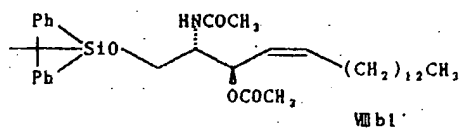
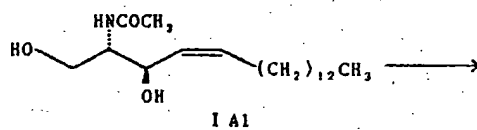
実測値(X): C 60.39, H 10.30, N 3.74,

S 8.21.

(以下余白)

## 参考例 6

(2S, 3R)-2-アセタミド-3-アセチルオキシ-1-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4-シス-オクタデセン VIIb1'



化合物 I A1, 840 mg (2.46 ミリモル) およびイミダゾール 201 mg (2.95 ミリモル) をジメチルホルムアミド 8 ml に溶解する。この溶液に tert-ブチルクロロジフェニルシラン 0.77 ml (2.95 ミリモル) を加え室温に 48 時間放置する。反応混合物を大量の水に注ぎ、生成物を酢酸エテルで抽出する。有機層を分離し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、および水で順

次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた残渣 1.52 g を無水ピリジン 10 ml に溶解した後、無水酢酸 2 ml を加えて室温に 48 時間放置する。反応液を大量の水中に注ぎ、生成物を酢酸エテルで抽出する。有機層を分離した後、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去する。得られた残渣 1.61 g を n-ヘキサン-酢酸エテル (2:1) を溶出溶媒とするローバーカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 VIIb1', 1.02 g (収率 69.5%) が得られた。シロップ。

$[\alpha]_D -7.2^\circ (20^\circ\text{C}, c 0.815, \text{CHCl}_3)$ .

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 1739, 1675, 1510.

<sup>1</sup>H-NMR. (90MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.76~7.31 (10H,

m, 芳香族性水素), 5.90~5.10 (4H, m, NH,

-CH=CH-, -CH(OAc)-), 4.31 (1H, m, -CH(N)-),

3.90~3.53 (2H, m, -CH<sub>2</sub>OH), 1.93, 1.87 (each

3H, each s, OAc, NAc), 1.07 (9H, s,

C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析: (C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub>Sとして)

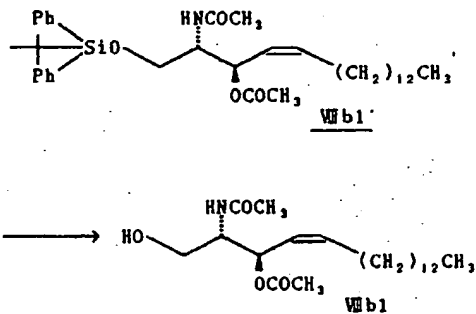
計算値(%): C 73.38, H 9.56, N 2.25,

実測値(%): C 73.08, H 9.73, N 2.34.

(以下余白)

# 参考例 7

(2S, 3R)-2-アセタミド-3-アセチルオキシ-1-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン Ⅷb1



化合物 Ⅷb1, 1.02 g (1.717 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解した後、1 M テトラ-*n*-ブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 0.86 ml を加え、室温に 1 時間放置する。反応液を減圧下濃縮乾固し、得られた残渣を *n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 Ⅷb1,

50.4 mg (収率 76.5%) が得られる。

mp 70-70.5°.

[α]<sub>D</sub> -25.6° (20°C, c 0.812, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3610, 3440, 1740, 1670, 1510.

<sup>1</sup>H-NMR. (90MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 5.2~5.9 (3H, m, -CH=CH-, -CH(O)-), 4.50 (1H, m, -CH(N)-), 2.40~1.93 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH=), 2.03, 1.97 (each 3H, s, OAc, NAc), 1.30 (22H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub>として)

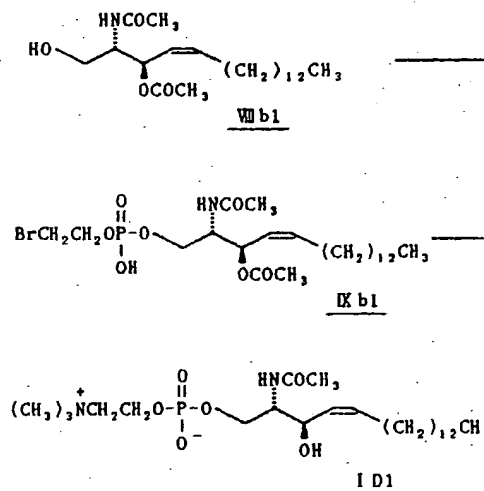
計算値(%): C 68.71, H 10.62, N 3.76,

実測値(%): C 68.89, H 10.77, N 3.65.

(以下余白)

# 実施例 17

(2S, 3R)-2-アセタミド-1-O-(2-トリメチルアンモニウムエチルホスホリル)-1, 3-ジヒドロキシ-4-シス-オクタデセン ⅠD1



化合物 Ⅷb1, 20.4 mg (0.531 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン、3 ml に溶解し、窒素気流下、水冷する。この溶液に 10% (w/v) *n*

ーブチルリチウム-*n*-ヘキサン溶液 0.85 ml (1.327 ミリモル) を加え、1 分間攪拌する。次いで  $\beta$ -ブromoethyl ホスホリルジクロリド 321 mg (1.327 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 1 ml に溶解した液を加え、同温度で 2 時間攪拌する。この反応液に 50% 含水ピリジン 3 ml を加え、室温に一夜放置する。反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた残渣をクロロホルム-メタノール-水 (7:3:1, 下層) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた (2S, 3R)-2-アセタミド-3-アセチルオキシ-1-(2-ブromoethyl ホスホリル) オキシ-4-シス-オクタデセン IX b1, 104 mg をクロロホルム-ジメチルホルムアミド-イソプロパノール (3:5:5) の混液 13 ml に溶解した後、28% (w/v) トリメチルアミン水溶液 2.8 ml を加え、50°C で 6 時間加熱攪拌する。冷後、反応混合物を減圧下濃縮乾固する。得られた残渣 213 mg を無水メタノール 10 ml に溶解した後、1 M ナトリウムメトキシド

-メタノール溶液 (0.5 ml) を加え室温に 6 時間放置する。反応液に希塩酸を加えて中和した後、減圧下濃縮乾固する。得られた残渣をクロロホルム-メタノール-水 (7:3:1, 下層) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 Id1, 88 mg (収率 32.7%) が得られる。

白色粉末。

$[\alpha]_D +6.9^\circ (23^\circ\text{C}, c 0.638, \text{MeOH})$ .

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1655, 1550, 1468,

1375.

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 5.70~5.30 (2H, m,

$-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 3.23 (9H, s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.0 (3H, s,

Nac), 1.30 (22H,  $-(\text{CH}_2)_{11}-$ ), 0.87 (3H, t,

$\text{J}=6, -\text{CH}_3$ )

元素分析 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$  として)

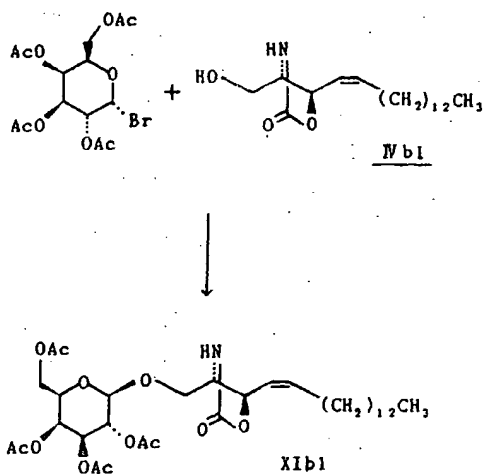
計算値 (%): C 56.64, H 10.19, N 5.29,

実測値 (%): C 56.67, H 9.86, N 5.52.

(以下余白)

#### 参考例 8

(2S, 3R)-2-アミノ-2, 3-N, O-カルボニル-1-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシロキシ)-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン IX b1



2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル ブロミド, 836 mg (

2.03 ミリモル) および化合物 IV b1, 660 mg (2.03 ミリモル) を無水ベンゼン 30 ml に溶解した後、窒素気流下、10 ml の溶媒を留去する。冷後粉末にしたモレキュラーシーブ 4A, 3.2 g を加え、室温で 30 分間攪拌する。この混合物に炭酸銀 1.12 g および過塩素酸銀 11 mg を加え室温で 3 時間攪拌する。不溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を炭酸水素ナトリウムおよび水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去する。得られた残渣を *n*-ヘキサン-アセトン (3:1) を溶出溶媒とするローバークラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 XI b1 215 mg (収率 16%) が得られる。白色粉末。

$[\alpha]_D -30.6^\circ (23^\circ\text{C}, c 0.861, \text{CHCl}_3)$ .

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.15, 2.10, 2.05,

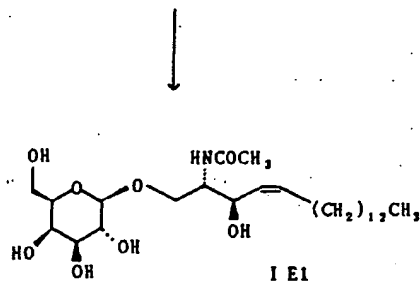
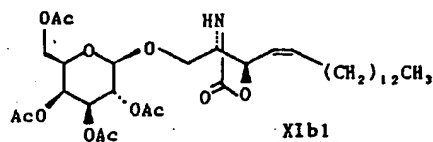
1.97 (each 3H, each s,  $4 \times \text{OAc}$ ), 1.25 (22H, m,

$-(\text{CH}_2)_{11}-$ ), 0.87 (3H, t,  $\text{J}=6\text{Hz}, -\text{CH}_3$ ).

(以下余白)

## 実施例 18

(2S, 3R)-2-アセキミド-1-(β-D-ガラクトピラノシロオキシ)-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン I E1

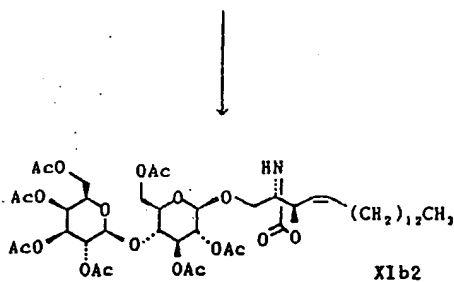
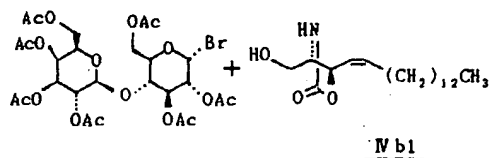


上記で得た化合物 XIb1, 215 mg (0.327 ミリモル) を 2 M 水酸化ナトリウム 12 ml および エタノール 12 ml の混液に溶解し油浴上 80 °C で 3 時間加熱攪拌する。冷後、反応液を希塩酸を加

実測値 (%): C 58.20, H 9.62, N 2.73.

## 参考例 9

(2S, 3R)-2-アミノ-2,3-N,O-カルボニル-1-[4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル]-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン XIb2



えて中和した後、凍結乾燥する。得られた残渣をメタノール 10 ml で抽出し、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮乾固すると残渣 368 mg が得られる。残渣を無水メタノール 10 ml に溶解した後、無水酢酸 0.5 ml を加え、室温に 2 時間放置する。反応混合物を減圧下濃縮乾固した後、残渣を少量のエタノールで抽出し、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮乾固すると残渣 220 mg が得られる。残渣をクロロホルム-メタノール (5:1) を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると化合物 I E1, 79 mg (収率 47.3%) が得られる。

mp 123 (半融)~130°.

[α]<sub>D</sub> -20° (21°C, c 0.665, MeOH).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1655, 1635, 1540.

<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.93-5.23 (2H, m,

-CH=CH-), 1.93 (3H, s, NAc), 1.30 (22H, m,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析 C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> · 1.7H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 58.44, H 9.89, N 2.62.

化合物 XIb1 の合成の場合と同様にして、4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル プロミドと化合物 IVb1 とを炭酸銀および過塩素酸銀の存在下にベンゼン中で縮合すると化合物 XIb2 が得られる。(収率 33%).

白色粉末。

[α]<sub>D</sub> -31.1° (23°C, c 1.136, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1755.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.15, 2.13, 2.03, 1.93

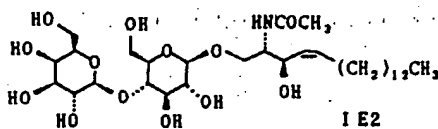
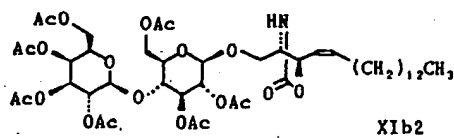
(totally 21H, eachs. 7×OAc), 1.25 (22H, m,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

(以下余白)

## 実施例 19

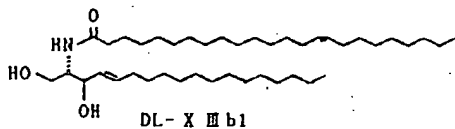
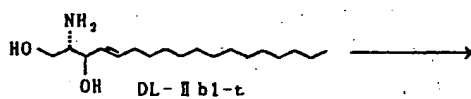
(2S, 3R)-2-アセタミド-1-[4-O-(β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシロキシ]-3-ヒドロキシ-4-シス-オクタデセン IE2



化合物 IE1 の合成の場合と同様にして、化合物 XIb2 を 2 M 水酸化ナトリウム-エタノール混液で脱保護基を行った後、無水酢酸-メタノールで N-アセチル化を行うと化合物 IE2 が得られる。

## 参考例 10

(2S\*, 3R\*, 4E, 15Z)-1, 3-ジヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノオクタデセン DL-X III b1



ネルボン酸 4.00 g (10.4 ミリモル) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に 2-クロロ-N-メチルピリジニウムアイオダイド 3.00 g (11.4 ミリモル) 及びトリエチルアミン 2.32 g (22.8 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌する。次いで DL-スフィンゴシン DL-II b1-t [ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.

mp. 217-218°.

$[\alpha]_D -12.4^\circ$  (25°C, c 0.515, CH<sub>2</sub>OH).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1635.

<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.70-5.20 (2H, m, -CH=CH-), 2.3-1.97 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH=), 1.90 (3H, s, NAc), 1.30 (22H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-), 0.87 (3H, t, J=6Hz, -CH<sub>3</sub>).

元素分析 (C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O として)

計算値(%): C 56.95, H 8.96, N 2.08.

実測値(%): C 56.85, H 8.94, N 2.26.

(以下余白)

), 第 80 巻, 1194 頁, 1958 年記載の化合物]

3.10 g (10.4 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて濾過し、残渣をメタノールで洗い、生成物 DL-X III b1 6.06 g (収率 90%) を得る。mp 78-80°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.34 (t, 2H, J=4.5Hz), 5.53 (dd, 1H, J=6Hz, 5Hz), 5.80 (dt, 1H, J=15Hz, 6Hz), 6.25 (d, NH, J=8Hz)

元素分析: C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>3</sub> として

計算値(%): C 77.84, H 12.60, N 2.16

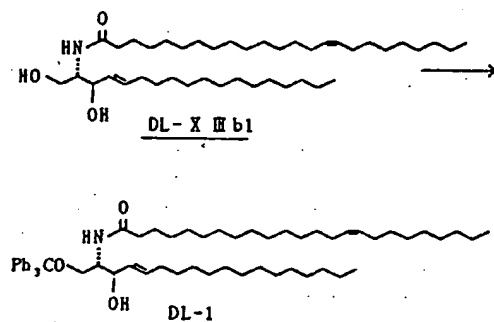
実測値(%): C 77.90, H 12.59, N 2.22

(以下余白)

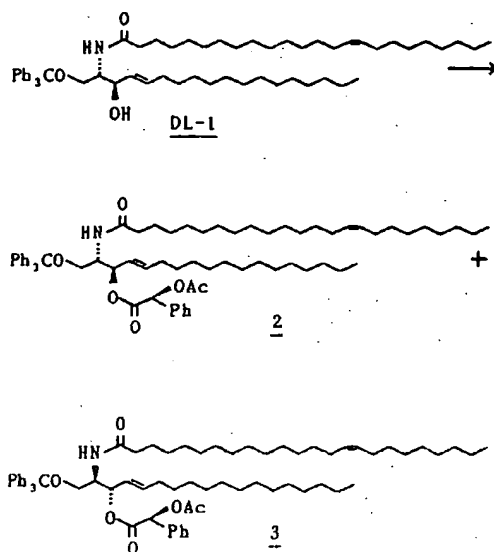


## 参考例 1 1

(2S\*, 3R\*, 4E, 15'Z)-3-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフエニルメチルオキシオクタデセン DL-1



DL-セラマイド DL-X III b1 64.8 mg (1.00 ミリモル) のジクロロメタン 20 ml 及びテトラヒドロフラン 10 ml 溶液にピリジン 6 ml 次いでトリチルクロライド 840 mg (3.00 ミリモル) を室温で加え、2.5 時間攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、エーテルで 2 回抽出する。エーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗滌し、減圧濃縮する。残渣をジクロロメタンと水



(S)-O-アセチルマンデル酸 3.53 g (18.2 ミリモル) 及びチオニルクロライド 15 ml の混合物を 30 分加熱還流し、減圧濃縮する。残渣にベンゼンを加え、再び減圧濃縮し、残渣をトルエン 30 ml に溶かし次の反応に用いる。

に分配し、有機層を分液、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル=20/1)で分離し、ワックス状の生成物 DL-1 5.40 g (収率 66%) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.26 (dd, 1H, J=16Hz, 6Hz), 5.34 (t, 2H, J=4.5Hz), 5.63 (dt, J=16Hz, 6Hz)

元素分析: C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>2</sub> として

計算値(%): C 82.28, H 10.75, N 1.57

実測値(%): C 82.05, H 10.63, N 1.54

## 参考例 1 2

(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-[O-アセチル-(S)-マンデロイルオキシ]-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフエニルメチルオキシオクタデセン 2 及び (2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-[O-アセチル-(S)-マンデロイルオキシ]-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフエニルメチルオキシオクタデセン 3

1-O-トリチルセラマイド DL-1 5.40 g (8.06 ミリモル) のトルエン (93 ml) 及びピリジン (26 ml) 溶液に先に調製した酸クロライド溶液を滴下し、室温で 30 分攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、エーテルで 2 回 (100 ml ずつ) 抽出する。エーテル層は水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル=50/1)でジアステレオマーの分離を行い R<sub>f</sub>=0.38 溶出部から生成物 3 を 2.60 g (収率 40%, 油状)、そして R<sub>f</sub>=0.26 溶出部から生成物 2 を 2.20 g (収率 34%, 油状) 得る。

化合物 2

[α]<sub>D</sub> +27.5° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.19 (s, 3H, Ac), 3.18 (dd, 1H, J=4.5Hz, 10Hz, ClH), 3.34 (dd, 1H, J=4.5Hz, 10Hz, ClH), 4.29 (m, 1H, C2H), 5.08 (dd, 1H, J=16Hz, 6Hz), 5.24-5.48 (m, 3H, C5H).

C15'H, C16'H), 5.55 (dd, J=6Hz, 6Hz, C3H), 5.71 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz), 5.86 (s, 1H, マンダ CH).

### 化合物 3

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +23.5° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.08 (s, 3H, Ac), 3.02 (dd, 1H, J=10Hz, 6Hz, C1H), 3.14 (dd, 1H, J=10Hz, 6Hz, C1H), 4.30 (m, 1H, C2H), 5.12 (d, 1H, J=9Hz, NH), 5.22-5.40 (m, 3H, C4H, C15'H, C16'H), 5.46 (dd, 1H, J=7Hz, 5Hz, C3H), 5.71 (dt, 1H, J=15Hz, 6Hz), 5.86 (s, 1H, マンダ CH).

(以下余白)

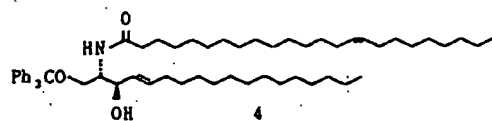
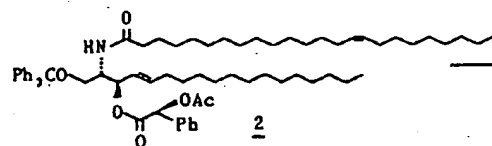
し、母液を減圧濃縮し、油状の生成物 4 (約 2.0 g) を精製する事なく次の反応に用いる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.30 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 3.40 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 3.44 (m, OH), 4.06 (m, C3H), 4.18 (m, C2H), 5.12-5.40 (m, 3H, C4H, C15'H, C16'H), 5.63 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz, C5H), 6.07 (d, 1H, J=8Hz, NH).

(以下余白)

### 参考例 1 3

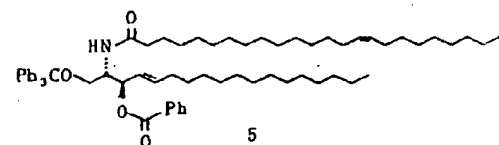
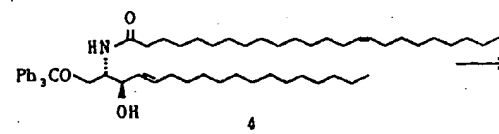
(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキソクタデセン 4



D-マンデレート 2 2.15 g (2.01 ミリモル) のメタノール (100 ml) 及びトルエン (20 ml) の溶液に 1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.2 ml を加え 2 時間 15 分室温で攪拌する。反応混合物にアンバーライト CG-50 を加え室温で 30 分攪拌する。混合物を濾過

### 参考例 1 4

(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-ベンゾイルオキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフェニルメチルオキソクタデセン 5



D-セラフィド 4 1.60 g (1.80 ミリモル) のトルエン (40 ml) 及びピリジン (5.4 ml) 溶液に室温でベンゾイルクロライド 1.27 g (9.03 ミリモル) を加え、室温で 2.5 時間攪拌する。反応混合物にエーテル及び水を加

え分液する。エーテル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、次いで水で2回洗滌し、乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル=1000/15)で分離し生成物 5 1.78 g (収率100%)を得る。油状。

$[\alpha]_D +25.5^\circ$  (c 0.91, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.14 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 3.44 (dd, 1H, J=9Hz, 4Hz, C1H), 4.50 (m, C2H), 5.33 (t, 2H, J=5Hz, C15'H, C16'H), 5.40 (dd, 1H, J=16Hz, 6Hz, C4H), 5.64 (d, 1H, J=9Hz, NH), 5.68 (dd, 1H, J=7Hz, 8Hz, C3H), 5.86 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz, C5H).

(以下余白)

広水で洗滌し、乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル=5/1)で分離し、生成物 5 830 mg (収率69%)を得る。

mp 62-65°C

$[\alpha]_D -13.0^\circ$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.93 (broad, OH), 3.73 (m, C1H), 4.28 (m, C2H), 5.34 (t, 2H, J=5Hz, C15'H, C16'H), 5.50-5.65 (m, C3H, C4H), 5.86 (dt, 1H, J=16Hz, 6Hz, C5H), 6.05 (d, 1H, J=8Hz, NH).

元素分析: C, H, N, O<sub>2</sub>として

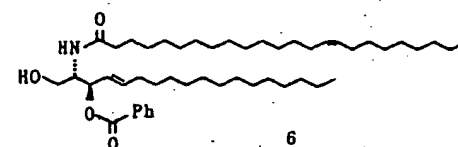
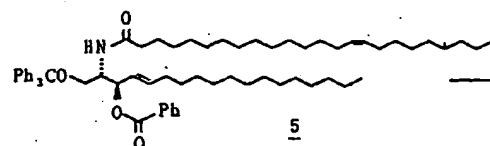
計算値(%): C 78.24, H 11.39, N 1.86.

実測値(%): C 77.93, H 11.25, N 2.02.

(以下余白)

#### 参考例 15

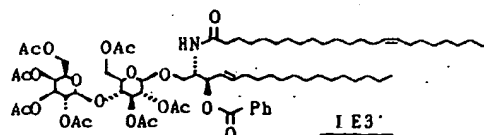
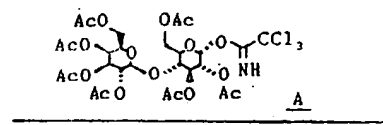
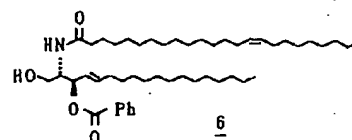
(2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-ベンゾイルオキシ-1-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノオクタデセン 6



O-保護D-セラマイド 5 1.60 g (1.60ミリモル)のトルエン(20ml)及びメタノール(1ml)溶液に三フッ化ホウ素-エーテル0.4mlを加え、室温で25分攪拌する。反応混合液にトルエン(20ml)、エーテル(20ml)及び水を加えて分液、有機層は洗液が中性になる

#### 実施例 20

① (2S, 3R, 4E, 15'Z)-3-O-ベンゾイル-N-テトラコセノイル-1-O-[2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]スフィンゲニン 1E3'



3-ベンゾイル-D-セラマイド 6 480 mg

(0.638ミリモル)及び2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-α-D-グルコピラノシルトリクロロアセトイミデート(A) [アングワ・アンデ・ケミエ・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ (Angew. Chem. Int. Ed. Engl.), 第9巻, 731頁, 1980年記載] 1.10g (1.40ミリモル) のジクロロメタン (16ml) 溶液に3 Åモレキュラーシーブを加え、室温で30分攪拌する。次いで三フッ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液8.1mlを室温で滴下し、1時間攪拌する。反応混合物を遠別し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗滌し乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: エーテル/ヘキサン=9/1) で分離し、生成物 IE3 770mg (収率80%) を得る。アモルファス状。

$[\alpha]_D^{25} +1.5^\circ$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

物 IE3 410mg (収率82%) を得る。

mp 227°C (分解)

$[\alpha]_D^{25} -10.5^\circ$  (c 1.05, ピリジン)

SIMS mass MH<sup>+</sup> 972 (MW971)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.18 (d, 1H, J=8Hz, Glc-C1H), 4.24 (d, 1H, J=8Hz, Gal-C1H)

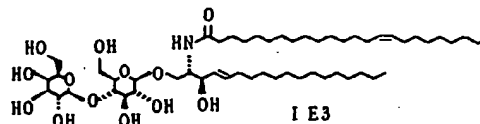
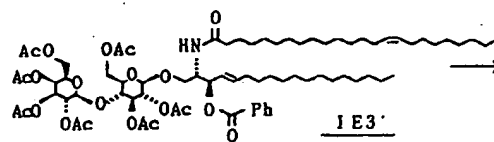
元素分析: C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

計算値(X): C 65.49, H 10.48, N 1.41.

実測値(X): C 65.47, H 10.10, N 1.53.

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E, 15'Z)-1-O-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル-β-D-グルコピラノシル)-N-テトラコセノイルスフィンゲニン IE3

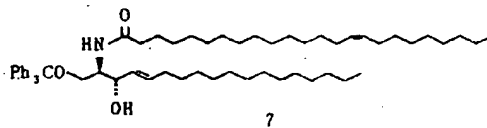
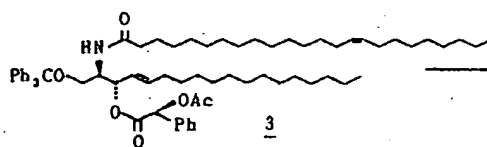


O-保護ラクトシル-D-セラマイド IE3

700mg (0.510ミリモル) のメタノール (25ml) 溶液に1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液1mlを加え、室温で4時間攪拌し、終夜放置する。反応混合物にアンバーリスト15を加え30分攪拌し、混合物を濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣をエタノールで洗い遠別し生成

#### 参考例 16

(2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-ヒドロキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1-トリフエニルメチルオキシオクタデセン 7



L-マンデレート 3 2.10g (1.97ミリモル) を、参考例13と同様に反応させ、油状の化合物 7 1.75g を得る。

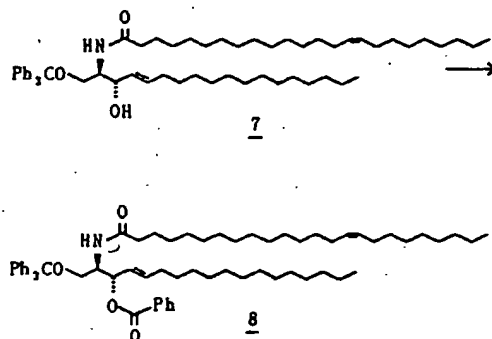
収率: 定量的

$[\alpha]_D^{25} +21.9^\circ$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

NMRは、化合物 4 と同じ。

## 参考例 17

(2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-ベンゾ  
イルオキシ-2-テトラコセノイルアミノ-1  
-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 8



Ｌ-セラマイド 7 1.75 g (1.97 ミリ  
モル)を、参考例 14 と同様に反応させ、油状の  
化合物 8 1.39 g を得る。

収率：71%

$[\alpha]_D^{25}$  15.8° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR 化合物 5 と同じ

NMR 化合物 6 と同じ

元素分析：C, H, N, O として：

計算値(X)：C 78.24, H 11.39, N 1.86,

実測値(X)：C 77.96, H 11.22, N 1.98,

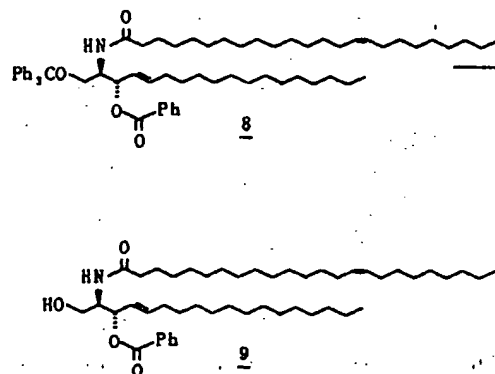
## 実施例 21

① (2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-  
ベンゾイル-N-テトラコセノイル-1-  
[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(  
2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D  
-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラ  
ノシル]スフィンゲニン 1E4'

(以下余白)

## 参考例 18

(2R, 3S, 4E, 15'Z)-3-ベンゾ  
イルオキシ-1-ヒドロキシ-2-テトラコセノ  
イルアミノオクタデセン 9

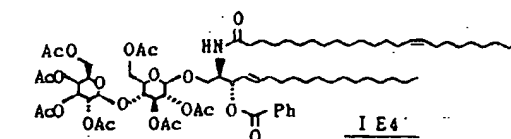
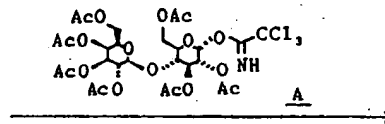
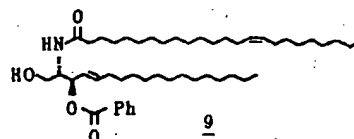


Ｏ-保護-Ｌ-セラマイド 8 1.20 g (  
1.20 ミリモル)を、参考例 15 と同様に反応  
させ、化合物 9 600 mg を得る。

収率：66%

mp. 59-62°C.

$[\alpha]_D^{25}$  -14.8° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)



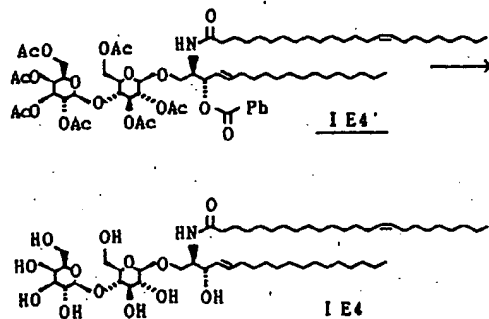
3-ベンゾイル-Ｌ-セラマイド 9 400 mg  
を、実施例 20 ①と同様に反応、処理して、アモ  
ルファス状の化合物 1E4 440 mg を得る。

収率：60%

$[\alpha]_D^{25}$  -19.9° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

(以下余白)

② (2R, 3S, 4E, 15'Z)-1-O-  
-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル-β-D-  
グルコノピラノシル)-N-テトラコセノイ  
ルスフィンゲニン IE4



O-保護ラクトシル-L-セラマイド IE4'  
400 mgを、実施例20②と同様に反応させ、化  
合物 IE4 237 mgを得る。

収率: 83%

mp. 212°C (分解)

[α]<sub>D</sub> -23.5° (c 0.502, ピリジン)

SIMS mass MH<sup>+</sup> 972 (MW971)

ジン (5 ml) に溶かし、水 1.5 ml を加え、氷水  
冷下、攪拌しながら硫化水素を2時間導入し、反  
応混合物を室温で2日間密閉して放置する。反応  
混合物を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (溶離剤 酢酸エチル) で分離  
し、生成物 II b3-t 1.00 g (収率 86%) を  
得る。

mp 48-50°C

[α]<sub>D</sub> +34.8° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.82 (dt, 1H, J=10Hz, 5Hz,

C5H), 4.26 (dt, J=12Hz, 4Hz, C4H)

元素分析: C<sub>48</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>11</sub>・0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 76.57, H 10.67, N 3.57,

実測値(%): C 76.53, H 10.53, N 3.70.

(以下余白)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.20 (d, 2H, J=8Hz, Gal 及  
び Glc-C1H)

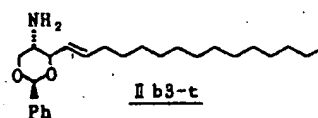
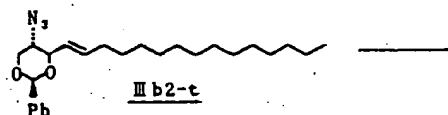
元素分析: C<sub>48</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>11</sub>・1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 64.90, H 10.49, N 1.40,

実測値(%): C 65.07, H 10.37, N 1.51.

参考例 19

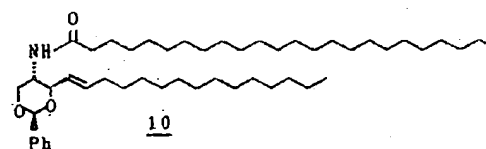
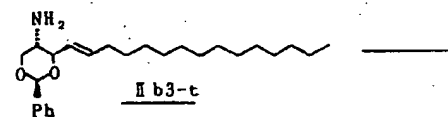
(2S, 4R, 5S, 1'E)-5-アミノ-  
4-ペンタデセニル-2-フェニル-1,3-ジ  
オキサン II b3-t



アジドジオキサン II b2-t [テトラヘドロン・  
レターズ (Tetrahedron Lett.), 481頁19  
86年] 1.24 g (3.00ミリモル) をピリ

参考例 20

(2S, 4R, 5S, 1'E)-5-テトラコ  
サノイルアミノ-4-ペンタデセニル-2-フェ  
ニル-1,3-ジオキサン 10



アミノジオキサン II b3-t 388 mg (1.00  
ミリモル) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に  
室温、攪拌しながら50%酢酸ナトリウム水溶液  
5 mlを加える。次いでテトラコサノイルクロライ  
ド 0.58 g (1.50ミリモル) のテトラヒド  
ロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、混合物を室温で  
2.5時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、減圧濃縮し、

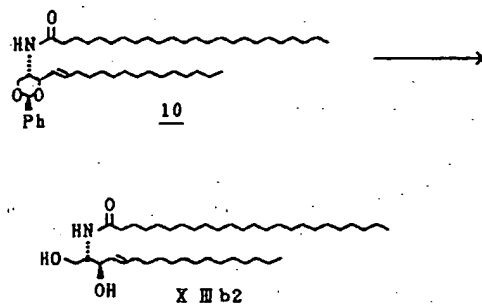
残渣を水洗し濾過、濾別した結晶を更にメタノールで洗滌し生成物 10 720 mg (収率99%)を得る。mp 110-111°C

精製する事なく次の反応に用いる。

#### 参考例 2 1

(2S, 3R, 4E)-1, 3-ジヒドロキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン

X III b2



1, 3-ベンジリデンセラマイド 10 1.00 g (1.35ミリモル)の10%塩化水素-エタノール(20 ml)溶液を室温で2時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

セラマイド X III b2 6.66 g (10.2ミリモル)のテトラヒドロフラン(400 ml)及びピリジン(100 ml)の溶液に室温で攪拌しながらベンゾイルクロライド1.92 g (13.7ミリモル)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液を滴下し、滴下後室温で2時間攪拌する。反応後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、減圧濃縮、残渣をジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層は水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル/ジクロロメタン = 9/1)で分離し、生成物 11 4.70 g (収率61%)を得る。mp 72-74°C

元素分析:  $C_{44}H_{84}NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値(%): C 77.66, H 11.62, N 1.85,

実測値(%): C 77.52, H 11.62, N 2.01.

#### 実施例 2.2

① (2S, 3R, 4E)-1-O-ベンゾイル-N-テトラコサノイル-3-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3,

え中和し、溶媒を減圧留去する。残渣を水で洗滌し濾過し、結晶を更にメタノールで洗滌し、生成物 X III b2 0.830 g (収率95%)を得る。

mp 90-93°C

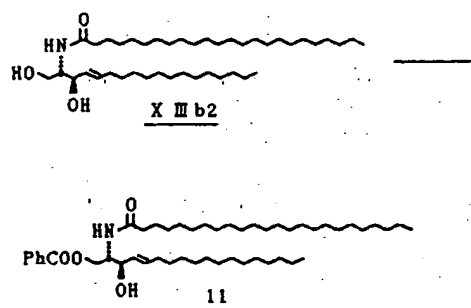
元素分析:  $C_{44}H_{84}NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値(%): C 76.01, H 12.83, N 2.11,

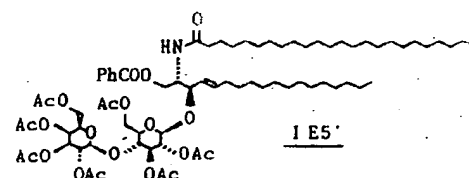
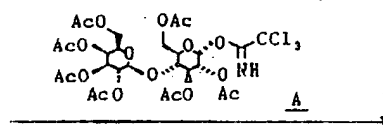
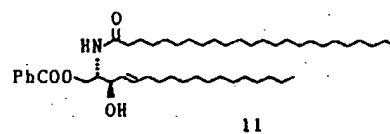
実測値(%): C 76.16, H 12.61, N 1.74.

#### 参考例 2 2

(2S, 3R, 4E)-1-ベンゾイルオキシ-3-ヒドロキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン 11



4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]スフィンゲニン 1 E5'



1-ベンゾイルセラマイド 11 754 mg (1.00ミリモル)及びO-保護-ラクトシルイミデート(A) 1.56 g (2.00ミリモル)のジ

クロロメタン(40ml)溶液に窒素ガス気流下、3 Åモレキュラーシーブを加え、室温で30分攪拌する。次いで反応混合物を-4℃に冷却して三フッ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液12.6mlを滴下し、15分攪拌、さらに室温で2時間攪拌する。反応混合物を濾過し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗滌し、乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 エーテル)で分離し、最初に未反応原料 11 200mg(回収率27%)を回収した後、生成物 IE5' 400mg(収率29%)を得る。

ワックス状

$[\alpha]_D -7.4^\circ$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

SIMS mass 1394 (M+Na)<sup>+</sup>

(以下余白)

キシドのメタノール溶液0.6mlを加え、20時間攪拌する。反応混合物にテトラヒドロフラン(20ml)及びアンバーリスト15を加え1時間攪拌する。ハイフロスーパーセルを用いて混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮、残留する結晶をメタノールで洗滌して生成物 IE5 165mg(収率59%)を得る。mp 190-204℃(分解)

$[\alpha]_D -12.2^\circ$  (c 0.692, ビリジン)

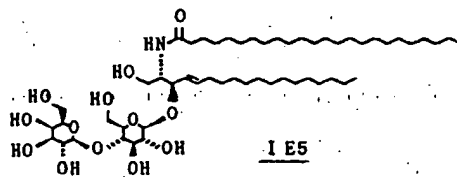
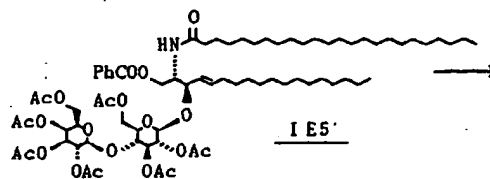
元素分析: C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 65.49, H 10.48, N 1.41.

実測値(%): C 65.59, H 10.50, N 1.46.

(以下余白)

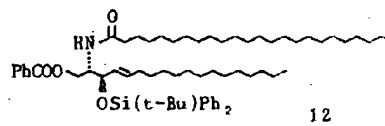
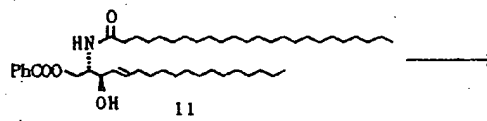
② (2S, 3R, 4E)-3-O-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル-N-テトラコサノイルスフィンゲニン IE5



保護ラクトシルセラマイド IE5' 400mg(0.290ミリモル)をメタノール(20ml)に加温して溶解させ、室温で1N-ナトリウムメト

#### 参考例23

(2S, 3R, 4E)-1-ベンゾイルオキシ-3-*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン 12



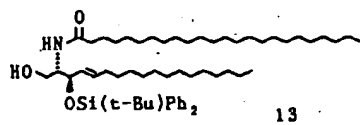
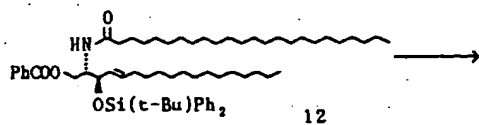
1-ベンゾイルセラマイド 11 150mg(0.200ミリモル)のジクロロメタン溶液(6ml)に窒素気流下、攪拌しながら4-ジメチルアミノビリジン58.3mg(0.480ミリモル)、次いで1-ブチルクロロジフェニルシラン60mg(0.22ミリモル)を滴下し、2時間攪拌後、終夜放置する。反応混合物に水及びジクロロメタンを加え、分液後、乾燥する。溶媒を減圧



除去後、残留する油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤 ジクロロメタン／エーテル＝30／1）で分離し、油状の生成物 12 150 mg（収率75%）を得る。

参考例 24

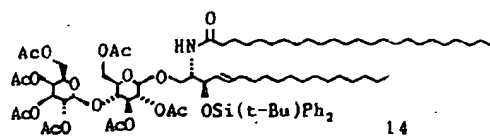
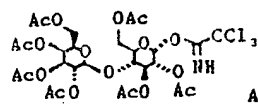
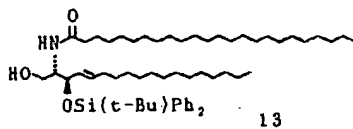
（2S, 3R, 4E）-3-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ-2-テトラコサノイルアミノオクタデセン 13



O-シリル化セラマイド 12 110 mg（0.11ミリモル）のメタノール溶液（1ml）に1N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.1mlを滴下し、室温で6時間攪拌し、反応混

参考例 25

（2S, 3R, 4E）-3-O-*t*-ブチルジフェニルシリル-1-O-〔2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-（2, 3, 4, 8-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル）-β-D-グルコピラノシル〕-N-テトラコサノイルスフィンゲニン 14



O-シリル化-セラマイド 13 1.30 g（

化合物を終夜放置する。混合物にアンバーリスト15を加え30分攪拌し、濾過する。メタノール濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤 ジクロロメタン／エーテル＝2／1）で分離し、油状の生成物 13 58 mg（収率59%）を得る。

$[\alpha]_D -16.0^\circ$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析：C, N, H, O, Siとして

計算値(%)：C 78.09, H 11.46, N 1.57,

実測値(%)：C 77.91, H 11.47, N 1.65.

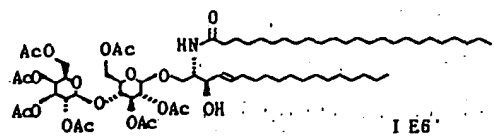
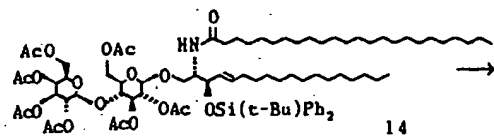
（以下余白）

1.48ミリモル）及びO-保護-ラクトシルイミデート（A）2.50 g（3.20ミリモル）のジクロロメタン（40ml）溶液に窒素ガス気流下、モレキュラーシーブを加え、室温で30分攪拌する。次いで反応混合物を-3℃～-5℃に冷却し三フッ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液18.5mlを滴下し、-3℃～-2℃で1.5時間攪拌する。混合物を濾過し、残渣はジクロロメタンで洗浄し、ジクロロメタン層を合わせて飽和食塩水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて洗浄する。洗浄水液は再びジクロロメタンで抽出する（25ml×2回）、ジクロロメタン層を合わせて乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤 ジクロロメタン／エーテル＝4／1）で分離し、油状の生成物 14 2.20 g（収率100%）を得る。

（以下余白）

## 実施例 2 3

① (2S, 3R, 4E)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-テトラコサノイルスフィンゲニン IE6'



O-シリルラクトシルセラマイド 14 2.20 g (1.46 ミリモル) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶かし -3°C ~ 0°C に冷却する。これに攪拌しながら 1 モル当り三フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 1.6 ml を滴下し、同温度で 1 時間、室温に戻して 3 時間攪拌す

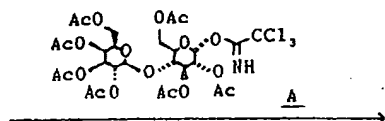
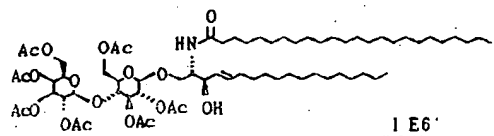
元素分析: C<sub>63</sub>H<sub>111</sub>NO<sub>13</sub>・H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 63.47, H 9.32, N 1.09

実測値(%): C 63.64, H 9.41, N 1.28

## 実施例 2 4

① (2S, 3R, 4E)-1,3-ジ-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-テトラコサノイルスフィンゲニン IE7'



る。反応混合物にエーテル (50 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) を加え分液し、エーテル層を減圧濃縮する。残渣をジクロロメタンに溶かし乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル/ジクロロメタン = 2/1) で分離し、生成物 IE6' 1.61 g (収率 87%) を得る。mp 80-87°C

[α]<sub>D</sub> -6.4° (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.77 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 9.5 Hz,

J<sub>2,3</sub> = 9.5 Hz, GlcH4), 3.87 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> =

small, J<sub>2,3</sub> = 7 Hz, GalH5'), 4.46 (d, 1H,

J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, GlcH1), 4.48 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz,

GalH1'), 4.86 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10 Hz,

GlcH2), 4.95 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 10.5 Hz,

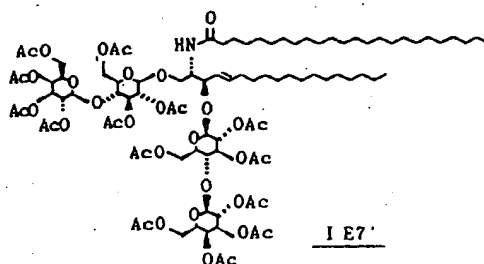
J<sub>2,3</sub> = 3.5 Hz, GalH3'), 5.11 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> =

8 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.5 Hz, GalH2'), 5.19 (dd, 1H,

J<sub>1,2</sub> = 10 Hz, J<sub>2,3</sub> = 9.5 Hz, GlcH3), 5.34 (dd, 1H,

J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = small,

GalH4'), 4.00 (broad 1H, C2H)



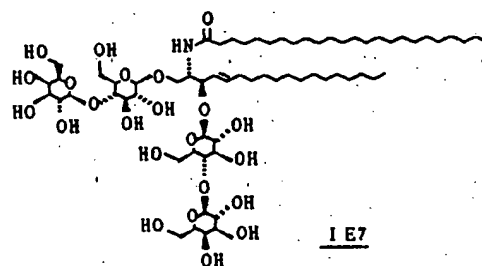
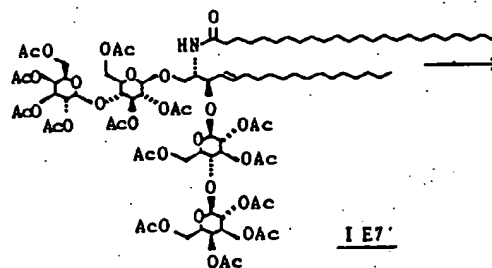
ラクトシルセラマイド IE6' 1.10 g (0.870 ミリモル) 及び O-保護-ラクトシルイミデート (A) 2.00 g (2.60 ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に窒素ガス気流下、モレキュラーシーブ AW-300 (1 g) を加え室温で 30 分攪拌する。次いで反応混合物を -5°C に冷却して、三フッ化ホウ素-エーテルの 0.1 モルジクロロメタン溶液 10 ml を滴下し同温度で 1 時間、更に室温で 4 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、母液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml)、次いで飽和食塩水 (10 ml)

で洗滌後、乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1）で分離し、生成物 IE7 0.550 g（収率34%）を得る。油状。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88(t, J=3Hz, 6H, CH<sub>3</sub>, ×2), 1.16~1.40(m, 64H, CH<sub>2</sub>, ×32), 1.96, 2.00, 2.04, 2.06, 2.08, 2.12, 2.13, 2.14, 2.18(42H, COCH<sub>3</sub>, ×14), 4.40~4.54 (m, 4H, 7/メソプロトン), 5.46~5.54(m, 1H, オレフィンプロトン), 5.56~5.72(m, 1H, オレフィンプロトン), 5.68(d, J=4Hz, 1H, NH).

（以下余白）

② (2S, 3R, 4E)-1, 3-ジ-O-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル-β-D-グルコピラノシル)-N-テトラコサノイルスフィンゲニン IE7



保護ジラクトシルセラマイド IE7 550 mg (0.290 ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に室温で1 N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.8 ml を加え20時間攪拌する。反応混合物にテトラヒドロフラン (20 ml) とアンバーリスト15を加え30分攪拌する。ハイフロスーパーセルを用いて混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮、残留する結晶をメタノールで洗滌して生成物 IE7 140 mg (収率37%) を得る。  
mp 226-230°C (分解)

[α]<sub>D</sub> -25.0° (c 0.31, ピリジン)

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>11</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

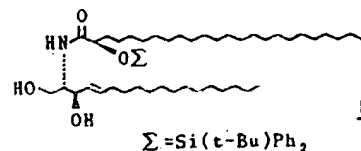
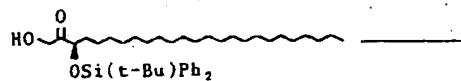
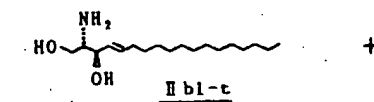
計算値(X): C 60.21, H 9.57, N 1.06.

実測値(X): C 60.21, H 9.67, N 1.16.

（以下余白）

参考例28

(2S, 3R, 4E, 2'R)-N-2'-t-ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサノイルスフィンゲニン 15



(2R)-2-t-ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサン酸 [グリココンジュゲーツ (Glycoconjugates)、第2巻、105頁、1985年] 1.34 g (2.15 ミリモル) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に2-クロロ-N-メチルピリ

ジニウムアイオグライド 660 mg (2.58 ミリモル) 及びトリエチルアミン 0.65 ml を加え、室温で 30 分攪拌する。次いでスフィンゴシン 15 [ジャーナル・オブ・カルボハイドレート・ケミストリー (J. Carbohydr. Chem.), 第 5 巻、335 頁、1986 年] 645 mg (2.15 ミリモル) を加え、室温で 2.5 時間攪拌する。反応混合物に水を加え、有機層を分取、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル/ジクロロメタン = 1/3) で分離し、生成物 15 980 mg (収率 50%) を得る。mp 45-47°C

$[\alpha]_D^{25} +6.8^\circ (c 1.00, CHCl_3)$

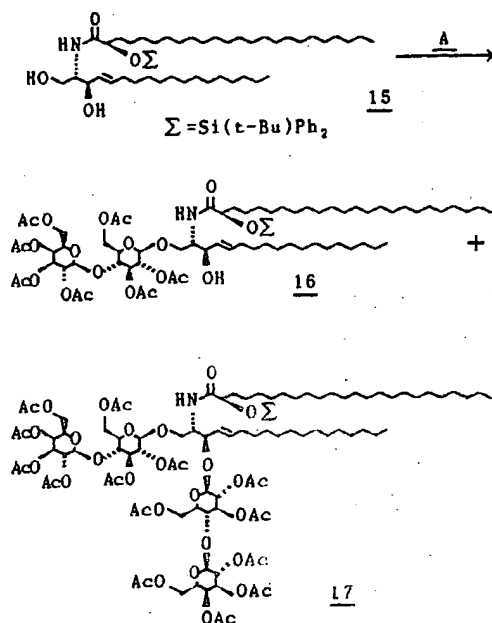
元素分析:  $C_{44}H_{81}NO_7Si$  として

計算値(%): C 77.02, H 11.26, N 1.55.

実測値(%): C 76.72, H 11.21, N 1.90.

#### 参考例 27

(2S, 3R, 4E, 2'R)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 16 及び (2S, 3R, 4E, 2'R)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 17



2'-シリルオキシセラマイド 15 980 mg (1.08 ミリモル) をジクロロメタン (10 ml) に溶かし、O-保護ラクトシルイミデート A 1.65 g (2.11 ミリモル) 及び 3 Å モレキュラーシーブを加え室温で 30 分攪拌する。混合

ラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 16 及び (2S, 3R, 4E, 2'R)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 17

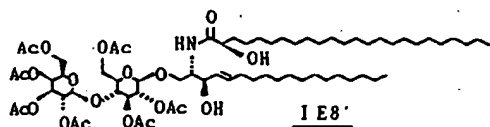
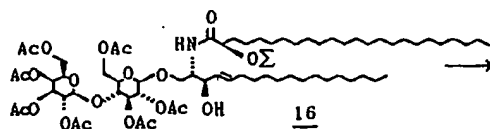
(以下余白)

物を 0°C に冷却し、三フッ化ホウ素-エーテルの 0.1 モルジクロロメタン溶液 16 ml を加え 0°C で 2.5 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて分液し、乾燥後溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 エーテル) で分離しモノラクトース体 16 700 mg (収率 43%) 及びジラクトース体 17 430 mg (収率 19%) をそれぞれ油状物として得る。中間体 16 及び 17 は精製する事なく次の反応に用いる。

#### 実施例 25

① (2S, 3R, 4E, 2'R)-1-O-[2, 3, 6-トリ-O-アセチル-4-O-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 1E8'

(以下余白)



2'-シリルオキシラクトシルセラマイド 16 700 mg (0.459 ミリモル) をテトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶かし 0℃ に冷却する。これに 1 モル当り 4 テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 0.55 ml を加え、0℃ で 1.5 時間攪拌する。反応混合物をエーテル及び水に分配し、エーテル層を分取し乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶剤 エーテル/酢酸エチル = 6/1) で分離し、生成物 1E8 360 mg (収率 61%) を得る。mp 100-105℃

液 0.4 ml を加え、2 時間室温で攪拌し、終夜放置する。反応混合物にメタノール及びアンバーリスト 15 を加え、30 分攪拌し濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を熱エタノールで処理し、乳状上澄液を傾斜法で分離する。この操作を 3 回行い、エタノール抽出液を減圧濃縮し、生成物 1E8 130 mg (収率 47%)、mp 215-218℃

$[\alpha]_D -3.8^\circ$  (c 1.01, ピリジン)

SIMS mass 1012 (M+NA)<sup>+</sup>

元素分析: C<sub>48</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>14</sub>・0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 64.90, H 10.49, N 1.40.

実測値 (%): C 65.08, H 10.48, N 1.70.

#### 実施例 26

① (2S, 3R, 4E, 2'R) - 1, 3 - ジ - O - [ 2, 3, 6 - トリ - O - アセチル - 4 - O - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシル ) - β - D - グルコピラノシル ] - N - 2' - ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 1E9

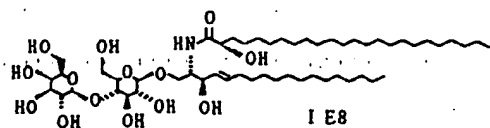
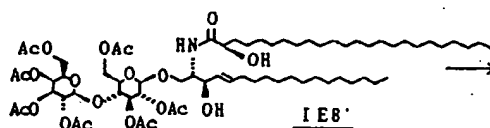
(以下余白)

元素分析: C<sub>48</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>14</sub>・H<sub>2</sub>O として

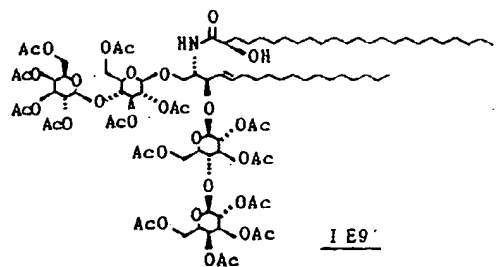
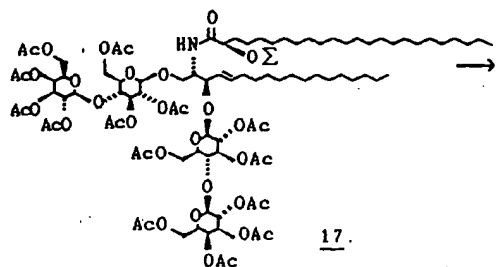
計算値 (%): C 62.70, H 9.21, N 1.08.

実測値 (%): C 62.68, H 9.09, N 1.25.

② (2S, 3R, 4E, 2'R) - 1 - O - ( 4 - O - β - D - ガラクトピラノシル - β - D - グルコピラノシル ) - N - 2' - ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン 1E8



2'-ヒドロキシラクトシルセラマイド 1E8 360 mg (0.280 ミリモル) のメタノール (7 ml) 及びテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、1 N - ナトリウムメトキシドのメタノール溶



2'-シリルオキシジラクトシルセラマイド 17 430 mg (0.201 ミリモル) を、実施例 25 ①と同様に処理して化合物 1E9 200 mg (収率 52%) を得る。

mp. 87-91°C

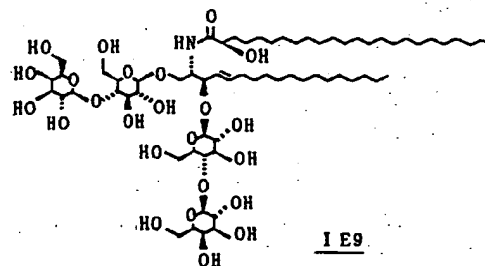
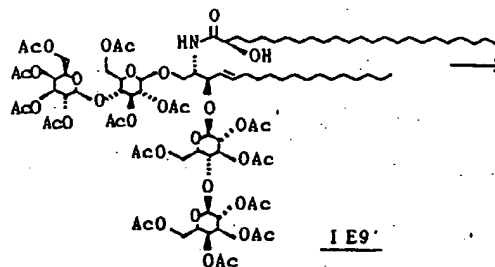
元素分析:  $C_{59}H_{111}NO_{22}$ として

計算値(%): C 59.32, H 8.00, N 0.74.

実測値(%): C 59.06, H 8.11, N 0.90.

② (2S, 3R, 4E, 2'R)-1,3-  
ジ-O-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル  
-β-D-グルコピラノシル)-N-2'-ヒド  
ロキシテトラコサノイルスフィンゲニン IE9

(以下余白)



O-保護-ガラクトシルセラマイド IE9  
200 mg (0.105 ミリモル) を、実施例 25  
②と同様に処理して、化合物 IE9 90 mg (収率  
65%) を得る。

mp. 200-203°C

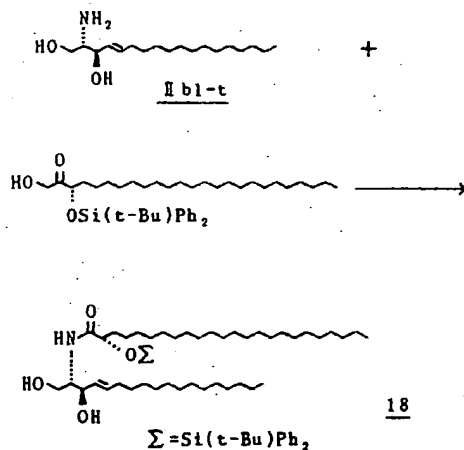
[α]<sub>D</sub> -16.5° (c 0.51, ピリジン)元素分析:  $C_{59}H_{111}NO_{22}$ 

計算値(%): C 60.30, H 9.43, N 1.07.

実測値(%): C 60.14, H 9.78, N 1.35.

参考例 28

(2S, 3R, 4E, 2'S)-N-2'-t-  
ブチルジフェニルシリルオキシテトラコサノイル  
スフィンゲニン 18



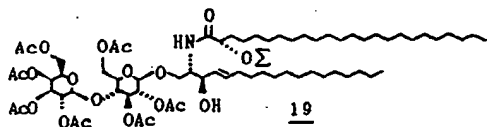
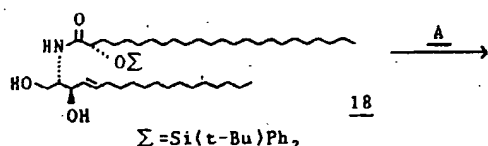
(2S)-2-t-ブチルジフェニルシリルオ  
キシテトラコサン酸 [グリココンジュゲーツ  
(Glycoconjugates)、第2巻、105頁、1985年]  
2.30 g (3.69 ミリモル) とスフィンゴシ  
ン II b1-t 1.05 g (3.50 ミリモル) を、  
参考例 26 と同様に反応させ、処理する。得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(  
溶離剤、エーテル/ジクロロメタン=1/6)で  
分離し、油状の生成物 18 2.40 g (収率 72  
%) を得る。

IR(Film, cm<sup>-1</sup>): 3410, 1660, 1110.

参考例 29.

(2S, 3R, 4E, 2'S)-1-O-[2,  
3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,  
3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガ  
ラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]  
-N-2'-t-ブチルジフェニルシリルオキ  
シテトラコサノイルスフィンゲニン 19

(以下余白)



2'-シリルオキシセラマイド 18 2.25 g (2.49ミリモル)をジクロロメタン(30 ml)に溶かし、O-保護ラクトシルイミデート(A) 3.30 g (4.12ミリモル)及びモレキュラーシーブ(AW-300)を加え室温で30分攪拌する。混合物を0℃に冷却し三フッ化ホウ素-エーテルの0.1モルジクロロメタン溶液3.5 mlを加え、0℃で2.5時間、次いで室温で30分攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加え抽出する。有機層を分液し、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリ

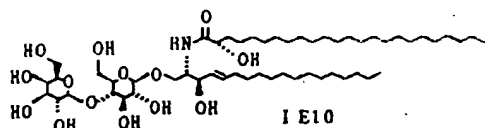
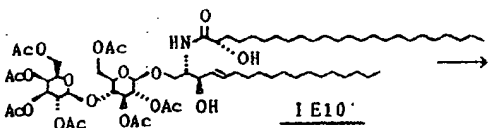
2'-シリルオキシラクトンセラマイド 19 600 mg (0.393ミリモル)を、実施例25①と同様に反応、処理する。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: エーテル/酢酸エチル=7/1)で分離、生成物 IE10' 370 mg(収率73%)を得る。mp. 121-123℃。

元素分析:  $\text{C}_{44}\text{H}_{111}\text{NO}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 63.13, H 9.19, N 1.08.

実測値(%): C 63.12, H 9.04, N 1.26.

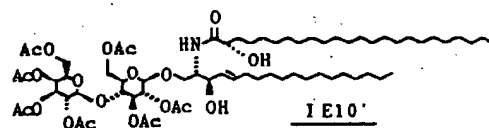
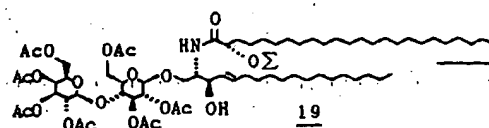
② (2S, 3R, 4E, 2'S)-1-O-(4-O-β-D-ガラクトピラノシル-β-D-グルコピラノシル)-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン IE10



カゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: エーテル/ヘキサン=3/1)で分離しアモルファス状の生成物 19 600 mg(収率16%)を得る。化合物 19 は精製する事なく次の反応に用いる。

#### 実施例27

① (2S, 3R, 4E, 2'S)-1-O-[2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-β-D-グルコピラノシル]-N-2'-ヒドロキシテトラコサノイルスフィンゲニン IE10'



2'-ヒドロキシラクトシルセラマイド IE10' 340 mg (0.264ミリモル)を、実施例25②と同様に反応、処理することにより、生成物 IE10 130 mg(収率47%)を得る。

mp. 210℃(分解)

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 3260, 1650(C=O).

元素分析:  $\text{C}_{44}\text{H}_{111}\text{NO}_7 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

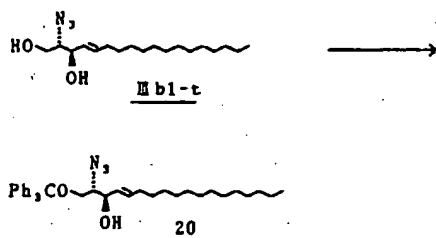
計算値(%): C 64.90, H 10.49, N 1.40.

実測値(%): C 64.65, H 10.29, N 1.51.

(以下余白)

## 参考例 30

(2S, 3R, 4E)-1-トリフェニルメチルオキシ-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセン 20



(2S, 3R, 4E)-2-アジド-1, 3-ジヒドロキシオクタデセン III b1-t 3.25 g (10ミリモル)を、参考例11と同様に反応させる。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: エーテル)で分離し、油状の生成物 20 4.80 g (収率60%)を得る。化合物 20 は、精製することなく次の反応に用いる。

(以下余白)

$[\alpha]_D -17.9^\circ$  (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>)

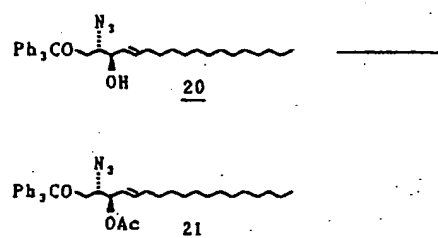
IR cm<sup>-1</sup>: 2100, 1740

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18~1.36 (m, 22H, CH<sub>2</sub> × 11), 1.96 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.88~2.00 (m, 2H, -CH=CHCH<sub>2</sub>), 3.07~3.24 (m, 2H, Ph<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-), 3.64~3.72 (m, 1H, -CH-N<sub>3</sub>), 5.22~5.38 (m, 3H, -CH-OAc, メフィンプロトン), 5.60~5.76 (m, 1H, メフィンプロトン), 7.22~7.44 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> × 3).

(以下余白)

## 参考例 31

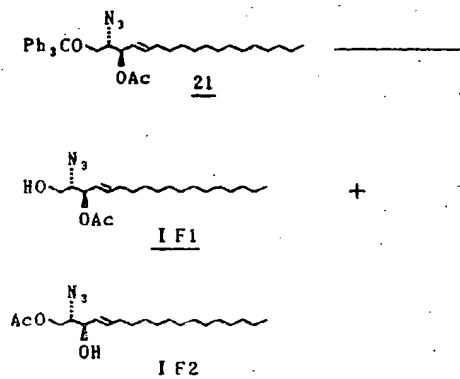
(2S, 3R, 4E)-3-アセトキシ-2-アジド-1-トリフェニルメチルオキシオクタデセン 21



トリアル体 20 9.76 g (17.2ミリモル)をトルエン(400ml)及びピリジン(70ml)に溶かし、室温で攪拌しながらアセチルクロライド 2.05 g (25.8ミリモル)を滴下する。室温で3時間攪拌し、反応混合物を減圧濃縮する。残渣をエーテルで抽出し、エーテル層は水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/四塩化炭素=1/2)で分離し、油状の生成物 21 8.85 g (収率88%)を得る。

## 実施例 28

(2S, 3R, 4E)-3-アセトキシ-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセン 1F1および(2S, 3R, 4E)-1-アセトキシ-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセン 1F2



トリフェニルオキシアセトキシ体 21 8.85 g (14.8ミリモル)の10%含水エタノール溶液(170ml)に室温で攪拌しながらトリフルオロ酢酸(100ml)を滴下し、滴下後20分攪拌する。反応混合物をその体積が約1/4になる迄減圧濃縮する。残渣に炭酸水素ナトリウムを加えて



中和後、ジクロロメタンで抽出する。有機層は水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤 ジクロロメタン／エーテル＝20／1）で分離し、最初の溶出分から油状の生成物 IF2 1.10 g（収率20％）を得、二番目の溶出分から生成物 IF1 2.00 g（収率37％）を得る。

IF1 : mp 38-40°C

$[\alpha]_D$  -69.2° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),

1.16-1.42(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.85-2.10(m, 2H,

-CH=CHCH<sub>2</sub>-), 2.10(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.48-3.73(m,

3H, HO-CH<sub>2</sub>-CH-N<sub>3</sub>), 5.31-5.38(m, 1H, -CH-OAc),

5.42-5.53(m, 1H, オレフィンプロトン), 5.78-5.92(m, 1H, オレフィンプロトン).

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%): C 65.36, H 10.15, N 11.43

実測値(%): C 65.14, H 9.88, N 11.36

IF2 :  $[\alpha]_D$  -17.9° (c 0.93, CHCl<sub>3</sub>)

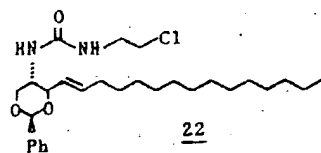
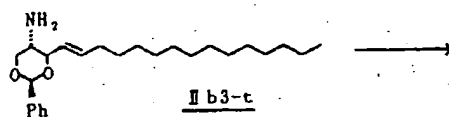
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),

1.16-1.42(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 2.01-2.14(m, 2H, -CH=CHCH<sub>2</sub>-), 2.11(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.62-3.70(m, 1H, HO-CH<sub>2</sub>-), 4.09-4.32(m, 3H, AcO-CH<sub>2</sub>-CH-N<sub>3</sub>), 5.42-5.58(m, 1H, オレフィンプロトン), 5.74-5.86(m, 1H, オレフィンプロトン).

(以下余白)

### 参考例 3 2

(2S, 4R, 5'S, 1'E)-5-[3-(2-クロロエチル)ウレイド]-2-フェニル-4-ペンタデセニル-1, 3-ジオキサン 2 2



1, 3-ベンジリデンスフィンゴシン II b3-t 1.2 g (3.1ミリモル)のジクロロメタン(30 ml)溶液に室温で攪拌しながら2-クロロエチルイソシアネート0.39 g (3.7ミリモル)を滴下し、室温で20分攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離し乾燥、溶媒を減圧留去し、生成物 2 2

1.4 g (収率92％)を得る。mp 142-144°C

$[\alpha]_D$  +28.6° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Clとして

計算値(%): C 68.20, H 9.20, N 5.68,

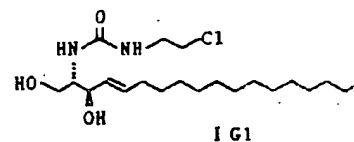
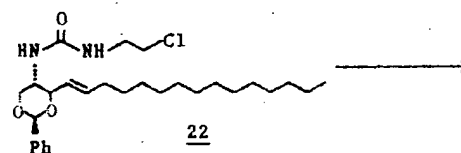
Cl 7.19

実測値(%): C 67.87, H 9.16, N 5.69,

Cl 7.71

### 実施例 2 9

(2S, 3R, 4E)-N-(2-クロロエチルカルバモイル)スフィンゲニン IG1



ベンジリデン体 22 1.4 g (2.8 ミリモル) の 10% 塩化水素-エタノール溶液 (30 ml) を室温で 3 時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、減圧濃縮する。残渣を水次いでジクロロメタンで洗滌し、生成物 I G1 0.71 g (収率 62%) を得る。

mp 89-94°C

元素分析:  $C_{31}H_{44}N_2O_4Cl \cdot 2/3H_2O \cdot 1/4CH_2Cl_2$  として

計算値(%): C 59.12, H 10.04, N 6.52,

Cl 10.33.

実測値(%): C 59.44, H 9.67, N 6.38,

Cl 10.11.

(以下余白)

溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/エーテル = 1/1) で分離し、得られた結晶をエーテルで洗滌し、生成物 23 1.29 g (収率 94%) を得る。

mp 146-148°C

$[\alpha]_D^{25}$  51.3° (c 1.00,  $CHCl_3$ )

IR  $cm^{-1}$ : 1700, 1680

元素分析:  $C_{31}H_{44}N_2O_4$  として

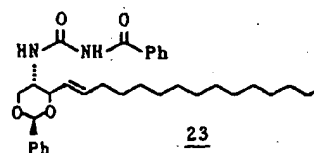
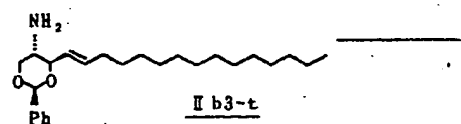
計算値(%): C 74.12, H 8.67, N 5.24

実測値(%): C 74.13, H 8.76, N 5.31

(以下余白)

### 参考例 33

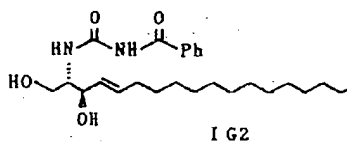
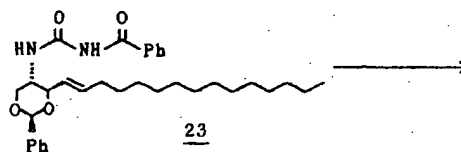
(2S, 4R, 5S, 1'E)-2-フェニル-5-(3-ベンゾイルウレイド)-4-ペンタデセニル-1,3-ジオキサン 23



1,3-ベンジリデンスフィンゴシン II b3-セ 1.0 g (2.6 ミリモル) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を 0°C に冷却し、攪拌しながらベンゾイルイソシアネート 0.45 g (3.1 ミリモル) を滴下し、同温度で 30 分、次いで室温で 30 分攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液し乾燥する。

### 実施例 30

(2S, 3R, 4E)-N-(ベンゾイルカルバモイル)スフィンゲニン I G2



ベンジリデンウレア体 23 1.1 g (2.8 ミリモル) の 10% 塩化水素-エタノール (50 ml) 懸濁液を室温で 1.5 時間攪拌する。溶液となった反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、減圧濃縮する。残渣をジクロロメタンで抽出し、水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶離剤 酢酸エチル/ジクロロメタン = 4/1)  
で分離し、生成物 I G2 0.70 g (収率 55%)  
を得る。mp 79-80°C

$[\alpha]_D^{25}$  7.0° (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>)

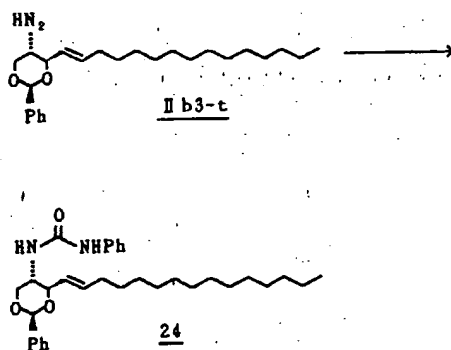
元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 69.64, H 9.40, N 6.25.

実測値(%): C 69.40, H 9.58, N 6.20.

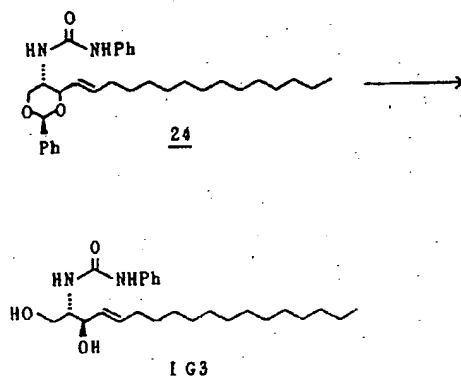
#### 参考例 3 4

(2S, 4R, 5S, 1'E)-2-フェニル  
-5-(3-フェニルウレイド)-4-ペンタデ  
セニル-1, 3-ジオキサン 24



#### 実施例 3 1

(2S, 3R, 4E)-N-(フェニルカルバ  
モイル)スフィンゲニン I G3



ベンジリデンウレア体 24 0.86 g (1.7 ミ  
リモル)を、16%塩化水素-エタノール溶液を  
用いて実施例 3 0 と同様に処理することにより、  
未反応の原料 24 0.38 g (回収率 44%) お  
よび生成物 I G3 0.37 g (収率 52%) を得  
る。

mp. 112-113°C

1, 3-ベンジリデンスフィンゴシン II b3-t  
0.86 g (1.7 ミリモル) のジクロロメタン  
溶液 (16 ml) に室温で攪拌しながらフェニルイ  
ソシアネート 0.24 g (2.0 ミリモル) を加  
え、室温で1時間攪拌する。反応混合物に飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液  
し、水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去して残渣  
をエーテルで洗滌して生成物 24 0.84 g (収  
率 98%) を得る。mp 142-146°C

$[\alpha]_D^{25}$  37.5° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.85 (dd, 1H, J=6Hz, 3Hz,

C5H), 3.99 (dd, 1H, J=6Hz, 3Hz, C4H)

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 75.31, H 9.16, N 5.49.

実測値(%): C 75.43, H 9.10, N 5.57.

(以下余白)

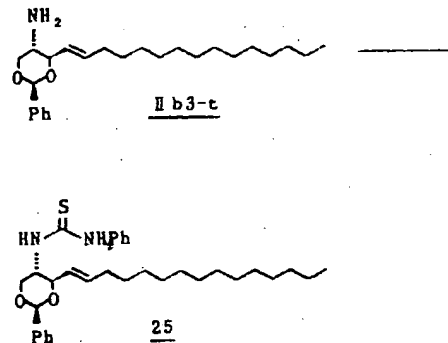
元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算値(%): C 71.73, H 10.11, N 6.69

実測値(%): C 71.50, H 9.88, N 6.71

#### 参考例 3 5

(2S, 4R, 5S, 1'E)-2-フェニル  
-5-(3-フェニルチオウレイド)-4-ペン  
タデセニル-1, 3-ジオキサン 25

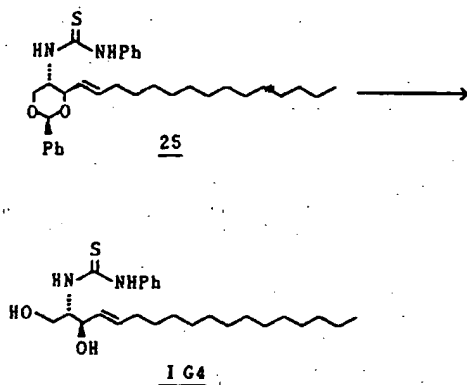


1, 3-ベンジリデンスフィンゴシン II b3-t  
1.0 g (2.0 ミリモル) のジクロロメタン溶  
液 (30 ml) に室温で攪拌しながらフェニルイ  
ソシアネート 0.42 g (3.0 ミリモル) を

滴下し、室温で5時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分液し、水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去して、油状の生成物 25 1.33 g (収率98%)を得る。25 は精製する事なく次の反応に用いる。

## 実施例 3 2

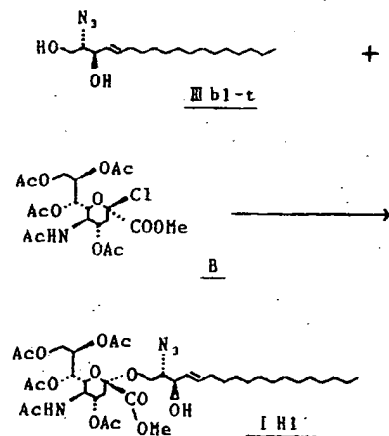
(2S, 3R, 4E)-N-(フェニルチオカルバモイル)スフィンゲニン IG4



ベンジリデンチオウレア体 25 1.36 g

## 実施例 3 3

① (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-α-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸 メチルエステル I H1



(1.59ミリモル)を、16%塩化水素-エタノール溶液を用いて実施例30と同様に処理することにより、ろう状の生成物 IG4 0.69 g (収率61%)を得ることができる。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18-1.40(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.88-2.15(m, 2H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>), 3.45-3.98(m, 3H, HO-CH<sub>2</sub>, CH-OH), 5.30-5.75(m, 2H, 4, 8-プロトン), 7.01-7.40(m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

(以下余白)

アジドスフィンゴシン III b1-t 0.900 g (1.77ミリモル)をジクロロメタン(30ml)に溶かし、窒素ガス気流下、3Aモレキュラーシーブ、3gを加えて室温で30分攪拌する。反応混合物を-20℃に冷却し、5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-クロロ-2, 3, 5-トリデオキシ-β-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸メチルエステル(B) [ケミカル・アンド・ファーマシユティカル・ブリテン(Chem. Pharm. Bull.)第34巻、2725頁、1986年] 2.11 g (4.14ミリモル)、1, 1, 3, 3-テトラメチルウレア0.800 g (6.63ミリモル)及びシルバートリフルオロメタンスルホネート1.30 g (5.37ミリモル)を順次加え、光を遮断して同温度で30分、そして室温で4日間攪拌する。反応混合物をハイフろスーパーセルを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル)で分離し、最初の溶出分から未反応原料

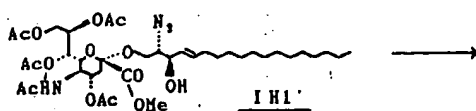
Ⅱ b1-t 370 mg (回収率 41%) を回収する。  
次いで油状の生成物 I H1 690 mg (収率 49%)  
を得る。

$[\alpha]_D -2.2^\circ$  (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

SIMS mass  $[M+NA]^+$  821

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18~1.36 (m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.02, 2.03, 2.08, 2.15 (15H, OCOCH<sub>3</sub>×5), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.8~5.0 (シアル酸, C4H), 5.74~5.94 (m, 1H, オレフィンプロトン).

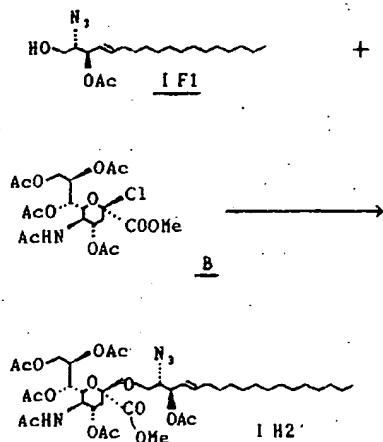
② (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸 I H1



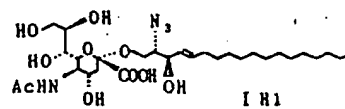
(以下余白)

#### 実施例 34

① (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-アセトキシオクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸メチルエステル I H2



3-アセトキシ-アジドスフィンゴシン I F1 0.800 g (2.18 ミリモル) をジクロロメ



O-保護シアル酸誘導体 I H1 327 mg (0.39 ミリモル) のメタノール溶液 (15 ml) に室温で攪拌しながら 1 N 水酸化ナトリウム 1.7 ml を加え、20 時間攪拌する。反応混合物にアンバーリスト 15 を加え 30 分攪拌後、濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を少量のメタノールに溶かし、ノーリット SX-3 を加え 10 分攪拌する。ハイフロスーパーセルを用いて混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、生成物 I H1 230 mg (収率: 96%) を得る。

mp. 151°C (分解の終点)

$[\alpha]_D -15.9^\circ$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O)

IR (Nujo1, cm<sup>-1</sup>): 3300 (br. s.), 2100 (s, N<sub>3</sub>),

1720 (s, C=O), 1640 (s, C=O).

SIMS mass  $(M+NA)^+$  639

元素分析: C<sub>42</sub>H<sub>82</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub> · 2.8H<sub>2</sub>O

計算値(%): C 52.21, H 8.70, N 8.40

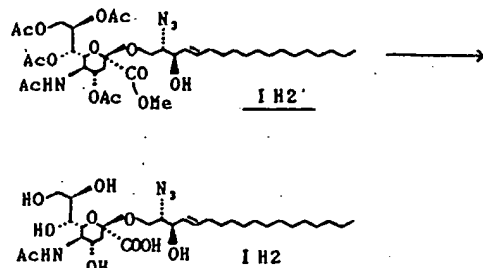
実測値(%): C 52.08, H 8.24, N 8.30

タン (40 ml) に溶かし、光を遮断し窒素気流下に炭酸銀 1.80 g (6.50 ミリモル) 及び 3-A-モレキュラーシーブ 4 g を加え、室温で 1 時間攪拌後、混合物を -35°C に冷却する。これに 2-クロロシアル酸エステル B 2.78 g (5.45 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を加え、同温度で 30 分、次いで室温に戻して 4 日間攪拌する。反応混合物をハイフロスーパーセルを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶剤: 酢酸エチル) で分離し、最初の溶出分から未反応原料 I F1 550 mg (回収率 69%) を回収する。次いで油状の生成物 I H2 200 mg (収率 1%) を得る。化合物 I H1 との NMR 比較により生成物 I H2 は  $\beta$ -アノマーであると決定できる

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22~1.40 (m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.03, 2.04, 2.08, 2.13, 2.16 (15H, OCOCH<sub>3</sub>×5), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5.82~5.96 (m, 1H, オレフィンプロトン).

$[\alpha]_D -22.4^\circ$  (c 0.77, CHCl<sub>3</sub>).

② (2S, 3R, 4E)-2-アジド-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-β-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸 I H2



得られたO-保護シアル酸誘導体 I H2' 0.200g (0.24ミリモル)を、実施例33②と同様に反応させ、生成物 I H2 140mg (収率95%)を得る。

mp. 110~115°C (分解)

[α]<sub>D</sub> -15.4° (c 0.93, H<sub>2</sub>O)

SIMS mass (H+NA)<sup>+</sup> 639

(以下余白)

1.75ミリモル)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に窒素ガス気流下、トリエチルフォスフィン0.250g (2.10ミリモル)を滴下し、室温で30分間攪拌する。混合物に水10mlを加え、1時間攪拌し、混合物を減圧濃縮する。残留物をジクロロメタンで抽出し水洗後乾燥する。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル)で分離し、最初の溶出分から油状の生成物 I H4' 0.30g (収率22%)を得る。二番目の溶出分から油状の生成物 I H3' 0.25g (収率19%)を得る。生成物 I H4' NMRでδ 4.30~4.54にシアル酸C4Hが、一方生成物 I H3' ではδ 4.61~4.70にシアル酸C4Hが観測される。

I H3'

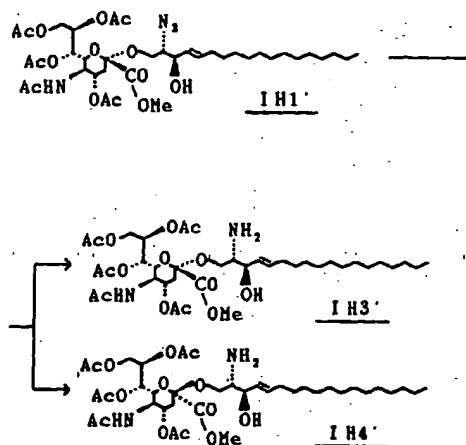
IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3600(w), 3400(m),

3370(m), 1730(s, C=O), 1685(s, C=O), 1500(s), 1365(s), 1210(s), 1130(s).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13~1.47(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

### 実施例35

① (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-α(またはβ)-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸メチルエステル I H3' および I H4'



アジドシアル酸エステル I H1' 1.40g (

2.01, 2.02, 2.09, 2.15(12H, OCOCH<sub>3</sub>×4), 3.80 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.61~4.70(m, 1H, シアル酸 C4H), 5.72~5.90(m, 1H, オレフィンプロトン).

I H4'

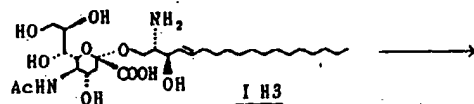
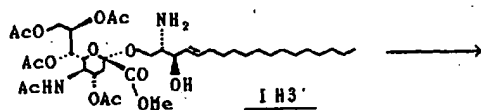
IR(CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3600(w), 3400(m),

3350(m), 1730(s, C=O), 1670(s, C=O), 1500(s), 1365(s), 1210(s), 1130(s).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15~1.42(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.02, 2.04, 2.08, 2.16(12H, OCOCH<sub>3</sub>×4), 3.80 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.30~4.54(m, 1H, シアル酸 C4H), 5.75~5.95(m, 1H, オレフィンプロトン).

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキソクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸 I H3



$\alpha$ -アノマー I H3' 0.53 g (0.69 ミリモル) を、実施例 3 ② と同様に反応させ、またアンバーリスト 15 の代わりにアンバーライト C G-50 を使用する以外は、実施例 3 ② と同様に処理することにより、生成物 I H3 340 mg (収率: 86%) を得る。

mp. 173~177°C.

IR(Nujol, cm<sup>-1</sup>) 3350(br.s), 1675(s, C=O).

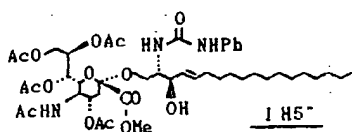
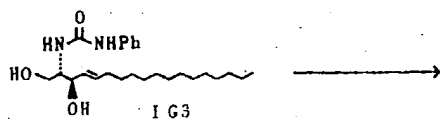
元素分析: C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 57.56, H 9.26, N 4.63,

実測値(%): C 57.60, H 9.14, N 4.60.

#### 実施例 36

① (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\alpha$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸 メチルエステル I H5'



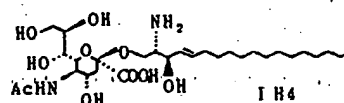
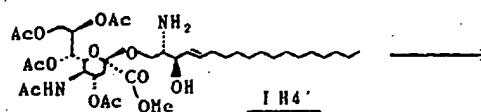
カルバモイルスフィンゴシン I G3 0.680 g (1.62 ミリモル) をジクロロメタン

元素分析: C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C 58.60, H 9.23, N 4.71

実測値(%): C 58.55, H 9.36, N 4.73

③ (2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキソクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン酸 I H4



$\beta$ -アノマー I H4' 0.29 g (0.38 ミリモル) を、実施例 3 ② と同様に反応させ、処理することにより、生成物 I H4 を 110 mg (収率 49%) を得ることができる。

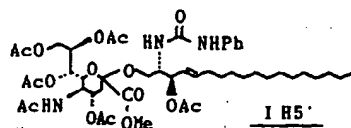
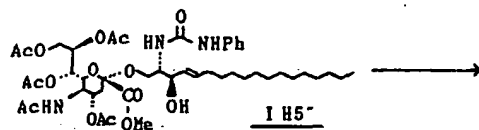
mp. 137~140°C.

IR(Nujol, cm<sup>-1</sup>) 3400(br.s), 1680(s, C=O).

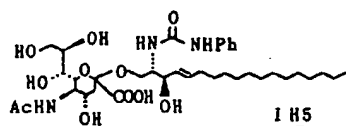
(100 ml) に溶かし、窒素ガス気流下、3 A モレキュラーシーブ 3 g を加えて室温で 30 分攪拌する。反応混合物を -25°C ~ -30°C に冷却し、光を遮断して、クロロシアル酸エステル B 1.94 g (3.80 ミリモル)、1, 1, 3, 3-テトラメチルウレア 0.700 g (6.10 ミリモル) 次いでシルバートリフルオロメタンスルホネート 1.26 g (4.92 ミリモル) を加え、同温度で 30 分、さらに室温で 4 日間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 ジクロロメタン/メタノール = 15/1) で分離し、出発原料 I G3 及び生成物 I H5' の油状混合物 1.0 g を得る。本混合物はそのまま次の反応に用いる。

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-3-アセトキシ-2-(3-フェニルウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロール-D-ガラクト-2-ノニロピラノシドン酸メチルエステル I H5'



油状の混合物 I G3 と I H5' 1.0 g のトルエン (40 ml) 及びピリジン (8.5 ml) 溶液に室温でアセチルクロライド 0.50 g (6.4 ミリモル) を滴下し、室温で2時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮する。残渣を飽和炭酸水素ナトリ



O-保護シアラ酸誘導体 I H5' 0.48 g (0.51 ミリモル) を、実施例 33 ②と同様に反応させ、処理することにより、生成物 I H5 0.33 g (収率 91%) を得る。

mp. 135~140°C

SIMS mass  $[M+2NA-H]^+ = 754$

IR (Nujol,  $cm^{-1}$ ): 3400 (br, s), 1720 (s, C=O),

1665 (s, C=O), 1600 (s).

元素分析:  $C_{48}H_{82}N_2O_{11} \cdot 1.2H_2O$  として

計算値(%): C 59.11, H 8.46, N 5.74

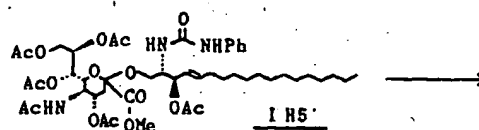
実測値(%): C 59.01, H 8.23, N 5.78

(以下余白)

ウム水溶液及びジクロロメタンに分配し、有機層を分液、水洗して乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 酢酸エチル) で分離し、油状のアノメリック混合物として生成物 I H5' 0.48 g を得る。

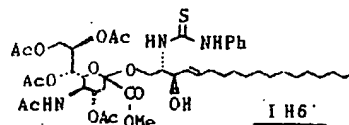
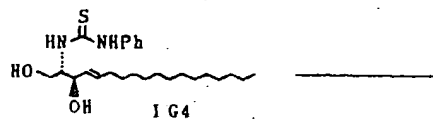
NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.90 (t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16-1.46 (m, 22H, CH<sub>2</sub> × 11), 1.96 (s, 3H, NHC(=O)CH<sub>3</sub>), 2.03, 2.06, 2.09, 2.13, 2.18 (12H, COCH<sub>3</sub> × 5), 3.76 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.3-4.6 (m,  $\beta$ -7/7'-のシ7&酸 C4H), 4.8-5.0 (m,  $\alpha$ -7/7'-のシ7&酸 C4H), 5.66-5.93 (m, 1H, オレフィンプロトン), 7.19-7.56 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

③ (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキ-D-グリセロール-D-ガラクト-2-ノニロピラノシドン酸 I H5



### 実施例 37

① (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルチオウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロール-D-ガラクト-2-ノニロピラノシドン酸メチルエステル I H6'



チオカルバモイルスフィンゴシン I G4

1.10 g (2.53 ミリモル) をジクロロメタン (30 ml) に溶かし、窒素気流下、3 Å モレキュラーシーブ 3 g を加えて室温で30分攪拌する。反応混合物を-25°Cに冷却し、光を遮断



して、クロロシアリル酸エステルB 2.59 g (5.00ミリモル)、1,1,3,3-テトラメチルウレア 1.10 g (9.30ミリモル) 及びシルバートリフルオロメタンスルホネート 1.96 g (7.60ミリモル)を加え同温度で30分、さらに室温で4日間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤 酢酸エチル)で分離し、油状の生成物 I H6 0.85 g (収率35%)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90(t, J=3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16-1.46(m, 22H, CH<sub>2</sub>×11), 1.90(s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 2.01, 2.20, 2.09, 2.12(12H, COCH<sub>3</sub>×4), 3.80(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.9-5.0(m, α-7/7'-の27A酸, C4H), 7.05-7.46(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

(以下余白)

HP-20カラムクロマトグラフィー(溶離剤 水ついでメタノール)で分離し、生成物 I H6 124 mg (収率20%)を得る。

mp. 190-195°C.

[α]<sub>D</sub> -70.0° (c 1.00, H<sub>2</sub>O)

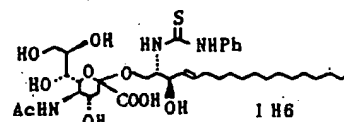
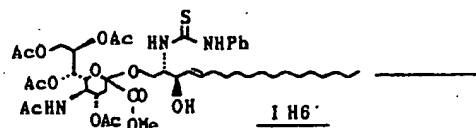
元素分析: C<sub>55</sub>H<sub>81</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S·0.5CH<sub>3</sub>OH·1.2H<sub>2</sub>O

計算値(%): C 57.43, H 8.35, N 5.50,

実測値(%): C 57.88, H 7.89, N 5.41.

(以下余白)

② (2S, 3R, 4E)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルチオウレイド)オクタデセニル 5-アセタミド-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノニユロピラノシドン 酸 I H6



O-保護シアリル酸誘導体 I H6 800 mg (0.84ミリモル)のメタノール溶液(20 ml)に室温で攪拌しながら1 N水酸化ナトリウム 3.8 mlを加え、20時間攪拌する。反応混合物にアンバーライトCG-50を加え、30分間攪拌し濾過する。濾液を減圧下濃縮し、残留する粉末を

#### 発明の効果

本発明化合物(1)は、優れた抗癌作用を有する。その活性試験は、下記のようにして行なわれ、効果が判定された。その代表的な化合物について、結果を第3表に示す。

#### (試験方法)

MH134マウス用癌細胞  $3 \times 10^3$  または  $5 \times 10^3$  個を、生理食塩水で希釈し、CRT-C3Mマウス(チャールス・リバー、雄、生後5~6週令)に腹腔内接種した。1試験群、対照群には、7~10匹のマウスを用いた。試験群には被験化合物を、マウス1匹あたり2 mg または 0.5 mg を生理食塩水に懸濁して、細胞移植後、2日目に腹腔内に1回投与した。

観察期間は、移植後、60日とし、60日以上生存した例については、生存日数を60日としてILS%(Increasing Life Span%)を算出した。

(以下余白)

$$I L S \% = \frac{T - C}{C} \times 100$$

T : 試験動物の平均生存日数

C : 対照動物の平均生存日数

I L S % が 30 以上を有効と判定する。

(以下余白)

(結果)

第 3 表

被 化 合 物 番 号	移植 細胞 数 (個)	投与量 (mg)	I L S (%)
I A2	5×10 <sup>5</sup>	2	>170
I A3	5×10 <sup>5</sup>	2	>162
I A7	5×10 <sup>5</sup>	2	>28
I A8	5×10 <sup>5</sup>	0.5	>49
I A10	5×10 <sup>5</sup>	2	>114
I A12	5×10 <sup>5</sup>	2	>68
I B1	5×10 <sup>5</sup>	0.5	>56
I C1	5×10 <sup>5</sup>	2	23
I D1	5×10 <sup>5</sup>	2	>212
I E1	5×10 <sup>5</sup>	2	>192
I E2	5×10 <sup>5</sup>	2	13
I E5	5×10 <sup>5</sup>	2	11
I G1	5×10 <sup>5</sup>	2	>42
I H2	5×10 <sup>5</sup>	2	>172
I H3	5×10 <sup>5</sup>	2	>223
I H5	5×10 <sup>5</sup>	2	>217
I H6	5×10 <sup>5</sup>	2	>157

被験化合物番号は、実施例中の化合物番号に対応する。

本発明化合物(I)は、MH134マウス肝癌に対して優れた抗癌作用を示した。

本発明化合物は上記の結果から明らかなように、優れた抗癌作用を有し、ヒトまたは動物に抗癌剤として用いることができる。

本発明化合物(I)はヒトまたは動物に経口的にまたは非経口的に投与することができる。例えば、化合物(I)は適当な注射用溶剤(例えば、注射用蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、オリーブ油、ラッカセイ油など)に溶解または懸濁して静注、筋注もしくは皮下注射などによって投与しうる。注射剤として用いる場合、化合物(I)は、溶液または懸濁液としてアンプルに封入しておくこともできるが、結晶、粉末、微結晶、凍結乾燥物などとしてアンプルまたはバイアル中に保存し、用時調整して用いるのが好ましい。また、安定剤を添加しておいてもよい。また、化合物(I)は希釈剤(例えば、デンプン、ショ糖、乳糖、炭酸カルシウム、カオリンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、安

息香酸ナトリウム、ホウ酸、シリカ、ポリエチレングリコールなど)などの製薬成分を添加して、粉末、錠剤、顆粒剤、カプセル、トローチ、ドライシロップなどに成型して経口投与することができる。

化合物(I)を成人の癌治療に用いる場合、通常1mg~5gの日用量で1日1~3回投与する。しかし、患者の年齢、病状、病歴などにより適宜増量または減量して投与するとよい。

特許出願人 堀野義製薬株式会社

代理人 井理士 潮田雄一

第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

C 07 C	103/50	A-8519-4H
	117/00	8318-4H
	125/065	E-6785-4H
	127/15	C-6785-4H
	127/19	Z-6785-4H
	127/22	A-6785-4H
	143/75	7188-4H
	157/09	7419-4H
C 07 D	263/24	7624-4C
C 07 F	9/09	C-6917-4H
C 07 H	15/04	E-7417-4C
// C 07 C	103/60	A-7419-4H
C 07 F	7/18	A-8018-4H